

Gefäßmedizin

Zeitschrift für

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie



Tumorassoziierte Thrombose – was ändert sich im Alltag?

V. Muster

Der diabetische Fuß aus Sicht des Diabetologen

G. Köhler

Treatment of vertebrobasilar insufficiency in a neurosurgical hospital

B. S. Dzhlkashiev, G. I. Antonov, G. E. Chmutin, Z. U. Zokhidov

RUBRIKEN

Extended Abstracts: 16. Sailersymposium, 24. und 25. Juni 2021, Graz

News-Screen

Medizintechnik

Pharma-News

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)

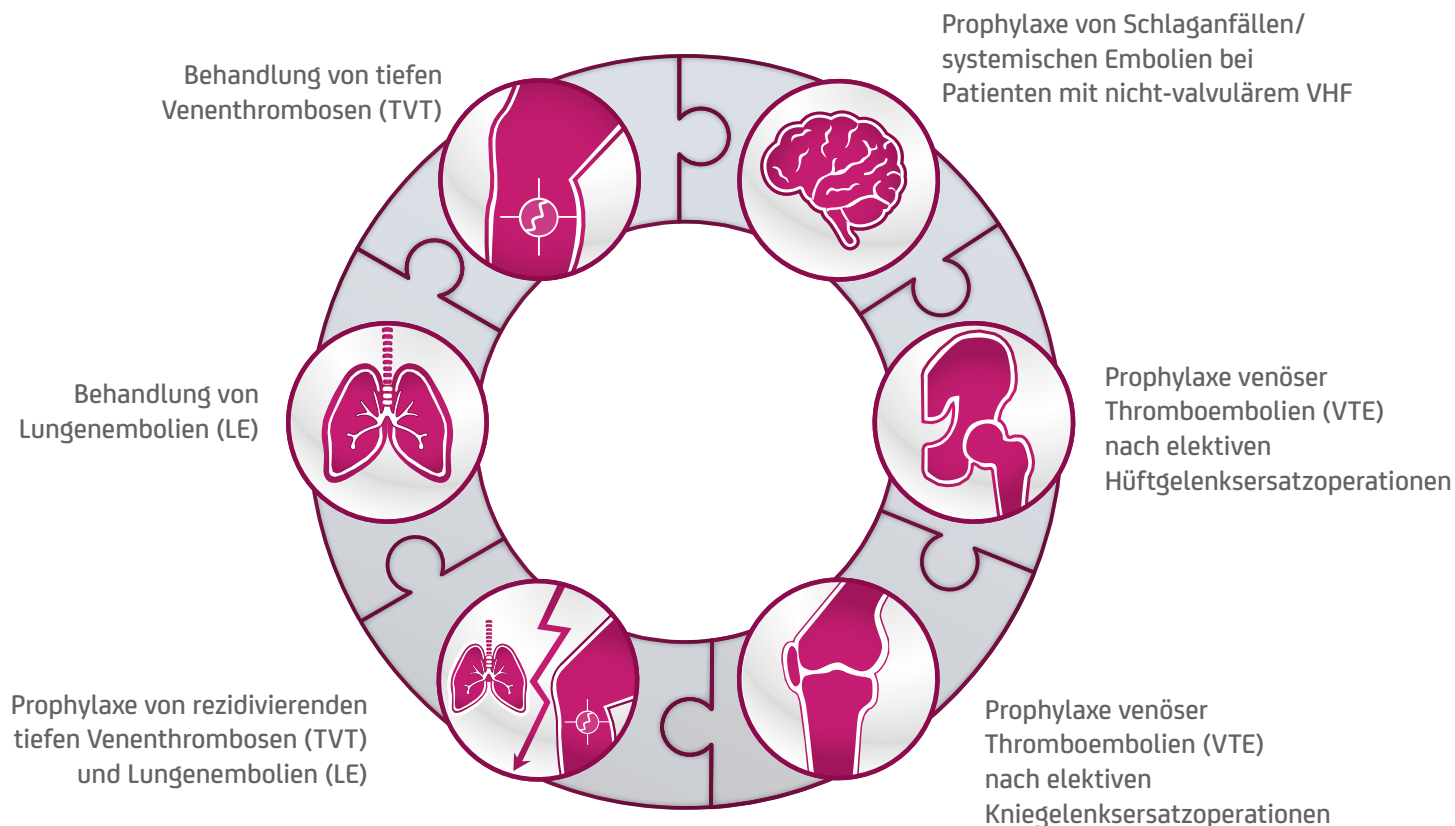


www.kup.at/gefaessmedizin

Indexed in
EMBASE/COMPENDEX/GEODATABASE/SCOPUS

ELIQUIS®:

Überzeugt in 6 Indikationen



ELIQUIS®: Gut dokumentiertes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil[#] in allen Indikationen*

VHF = nicht-valvuläres Vorhofflimmern TVT = Tiefe Venenthrombose LE = Lungenembolie VTE = Venöse Thromboembolie

[#] Blutungsendpunkte der jeweiligen Zulassungsstudie

* **ELIQUIS® (Apixaban): Ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor**, angezeigt zur:

- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II).
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.
- Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Apixaban aus den vier Phase III Studien waren Blutungen, Kontusion, Epistaxis und Hämatome.

Literaturangabe: ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Fassung.

432-AT-2100013, 02/2021; PP-ELI-AUT-0684/02.2021

Bristol Myers Squibb GesmbH, Wien, www.bms.com/at & Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien, www.pfizer.at

www.eliquis.at

Fachkurzinformation siehe Seite 33

Eliquis®
Apixaban



Bristol Myers Squibb™



- 4 Brief der Herausgeber**
M. Brodmann, T. Gary
- 5 Tumorassozierte Thrombose – was ändert sich im Alltag?**
V. Muster
- 10 Der diabetische Fuß aus Sicht des Diabetologen**
G. Köhler
- 14 Treatment of vertebrobasilar insufficiency in a neurosurgical hospital**
B. S. Dzilkashiev, G. I. Antonov, G. E. Chmutin, Z. U. Zokhidov

Rubriken

Extended Abstracts

23 16. Sailersymposium, 24. und 25. Juni 2021, Graz

27 News-Screen

29 Medizintechnik

32 Pharma-News

35 Hinweise für Autoren

Titelbild: (a): Multiple, hochgradig verkalkte, teils subokklusive Stenosen der distalen AFS (Pfeile) und der AP (Pfeilspitze); **(b):** Nach Atherektomie mittels Jetstream (2,4/3,4 mm) und DEB-Angioplastie zufriedenstellendes Ergebnis aller Läsionen. Auf eine Stentimplantation konnte verzichtet werden. Aus C. Langegger, Medizintechnik: Jetstream-Atherektomie-System: Fallberichte und Erfahrungen im Kardinal Schwarzenberg Klinikum, Abb. 1, S. 29

Impressum

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin
Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann
Assoz.-Prof. PD Dr. Thomas Gary
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
LKH-Univ.-Klinikum Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: marianne.brodmann@medunigraz.at
thomas.gary@medunigraz.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/gefaessmedizin

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. G. Voss

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur
Information und Weiterbildung, Veröffentlichung
von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie
einschlägigen Berichten aus dem In- und Aus-
land.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages
zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Au-
tor alle Rechte, insbesondere das Recht der weite-
ren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken
mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfah-
ren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen
einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urhe-
berrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht
ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen
ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustim-
mung des Verlages. Dies gilt insbesondere für
Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzun-
gen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung
und Verarbeitung in elektronischen Systemen.
Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag,
Funk- und Fernsehsendungen, in Magnetton-
verfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vor-
behalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handels-
namen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-

schrift berechtigt auch ohne besondere Kenn-
zeichnung nicht zu der Annahme, dass solche
Namen im Sinne der Warenzeichen- und
Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrach-
ten wären und daher von jedermann benützt
werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Ap-
plikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr
übernommen werden. Derartige Angaben müs-
sen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall an-
hand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit
überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spie-
geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
wider. Diese Beiträge fallen somit in den persö-
nlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unau-
gefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbe-
zeichnungen in der Regel die männliche Form
verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche
und männliche Personen gemeint.

Brief der Herausgeber



a. o. Univ.-Prof.
Dr. M. Brodmann



Assoz.-Prof. PD
Dr. Th. Gary

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Am Beginn dieser Ausgabe steht diesmal ein Übersichtsartikel von **Dr. Viktoria Muster** von der Klinischen Abteilung für Angiologie Graz. In diesem Artikel behandelt sie die Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der tumorassoziierten Thrombose. Auf die entsprechende Studienlage zur Therapie speziell mit direkten oralen Antikoagulantien geht dieser Artikel detailliert ein.

Danach folgt ein Übersichtsartikel zum Thema „Der diabetische Fuß aus Sicht des Diabetologen“, verfasst von **PD Dr. Gerd Köhler** von der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz.

Im Anschluss präsentiert **Dr. Beslan S. Dzhilkashiev** von der Abteilung für Neurologie und Neurochirurgie der RUDN Universität Moskau eine Studie zur Therapie der vertebrobasilären Insuffizienz.

Die **Abstracts der Grazer Gerinnungstage** vom 24. und 25. Juni diesen Jahres sind im Abschluss daran ausgeführt.

Abgerundet wird unser Heft wie immer vom News-Screen von **PD Dr. Sabine Steiner** aus der Klinik und Poliklinik für Angiologie vom Universitätsklinikum Leipzig.

Wir wünschen allen Kolleginnen und Kollegen eine gute Zeit und sagen noch einmal „Stay safe and healthy!“

Marianne Brodmann und Thomas Gary

Herausgeber:

Marianne Brodmann, Graz
Thomas Gary, Graz

Chef-Editor:

Erich Minar, Wien

Editorial Board:

Afshin Assadian, Wien
Martin Banyai, Luzern
Iris Baumgartner, Bern
Barbara Binder, Graz
Robert Bucek, Wien
Sabine Eichinger-Hasenauer, Wien
Gustav Fraedrich, Innsbruck
Markus Haumer, Mödling
Mirko Hirschl, Wien

Rudolf Kirchmair, Innsbruck
Alexander Kyrle, Wien
Wilfried Lang, Wien
Erich Minar, Wien
Wolfgang Mlekusch, Wien
Reinhard Mörz, Wien
Martin Schillinger, Wien
Sabine Steiner, Leipzig
Christian Ure, Wolfsberg
Hubert Wallner, Schwarzach

Tumorassoziierte Thrombose – was ändert sich im Alltag?

V. Muster

Kurzfassung: Seit der Verfügbarkeit der DOAKs hat sich nicht nur der therapeutische Zugang der VTE und des Vorhofflimmerns geändert, neue Daten schreiben den DOAKs auch eine immer größere Rolle in der Prophylaxe und Therapie der tumorassoziierten Thrombose (CAT) zu.

Derzeit stellen DOAKs eine gute Alternative zu LMWH in der Therapie der CAT dar. Jedoch gilt es einige Limitierungen wie Tumorentität oder variable Dosierungsmöglichkeiten vor deren Anwendung zu bedenken.

Auch in der tumorassoziierten VTE-Prophylaxe wird für eine selektierte Patientengruppe ebenfalls der Einsatz von DOAKs empfohlen.

Schlüsselwörter: Tumorassoziierte Thrombose, DOAKs, Therapie, Prophylaxe

Abstract: Cancer-associated thrombosis – How every day life will be changed. Since the start of the era of DOAKs, their therapeutical use is not only established for patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism but also their use for patients with cancer-associated thrombosis (CAT) gains in significance.

Recent data show, that the use of DOAKs in this patient group is non-inferior to LMWH and thus can be a good alternative in the treatment of CAT. Nevertheless, certain limitations such

as cancer type or variable dosing regimens need to be considered before their use.

For thromboprophylaxis in tumor patients, DOAKs are also recommended in selected patient groups. *Z Gefäßmed* 2021; 18 (2): 5–9.

Key words: Cancer associated thrombosis, DOAKs, therapy, prophylaxis

■ Epidemiologie der tumorassoziierten Thrombosen

20–30 % der VTE- (venöse Thrombembolie-) Ereignisse werden durch Tumorerkrankungen verursacht, Tumorpatienten haben ein 7-fach erhöhtes Risiko für eine VTE gegenüber Personen ohne Tumorerkrankung [1, 2]. Somit ist eine Tumorerkrankung ein unabhängiger und wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer VTE [3].

Die Wiener Tumor- und Thrombose-Studie (CATS), eine prospektive Beobachtung von 840 Tumorpatienten, die an der Medizinischen Universität Wien behandelt wurden, zeigte, dass 8 % der Tumorpatienten eine VTE innerhalb der Diagnose oder Progression der Grunderkrankung entwickelten [4].

Auch bei ambulant geführten Tumorpatienten mit asymptomatischer Beinvenenthrombose konnte ein deutlich schlechteres Überleben, trotz Antikoagulation mit LMWH (low-molecular weight heparin), festgestellt werden [5].

Jährlich steigt die Inzidenz von tumorassoziierten Thrombosen an. Mehrere Faktoren könnten diese Erkenntnis erklären, wie das gesteigerte Bewusstsein über die Assoziation von Tumorerkrankungen und VTE wie auch bessere diagnostische Tests und Untersuchungen. Durch die Entwicklung von besserer tumorspezifischer Therapie kommt es zu einem besseren Überleben der Tumorpatienten, was wiederum mehr ältere Patienten und öfter durchgeführte tumorspezifische Therapien mit sich bringt, was das Risiko für VTE erhöht. Darum ist davon auszugehen, dass auch in Zukunft die Inzidenz der tumorassoziierten Thrombosen weiterhin steigen wird [2].

■ Entstehung von tumorassoziierten Thrombosen

Tumorthrombosen entstehen wie auch nicht-tumorassoziierte Thrombosen durch eine Störung der Virchow-Trias. So kann ein gestörter Blutfluss zum Beispiel durch eine Gefäßkompression infolge von Lymphknotenpaketen oder durch den Tumor selbst auftreten. Das direkte Einwachsen des Tumors in ein Gefäß, kontinuierliche Reizung der Gefäßwand durch den längeren Einsatz von zentralvenösen Kathetern, aber auch die tumorspezifische Therapie selbst, mit zum Beispiel Platin, führt zu einer Schädigung der Gefäßwand. Die erhöhte Gerinnungsneigung bei Tumorerkrankungen ist je nach Tumorentität stark heterogen und bleibt weiterhin im Fokus zahlreicher Studien [6].

■ Prädiktoren und klinische Risikomodelle für VTE und Tumorprognose

Tumore sind eine heterogene Erkrankung und die unterschiedlichen Entitäten wie auch der Fortschritt der Erkrankung sollten berücksichtigt werden, wenn das Risiko für eine VTE abgeschätzt wird. Weiters gilt, Patienten-bezogene und auch Therapie-assoziierte Einflussfaktoren zu berücksichtigen [2].

In den vergangenen Jahren wurden viele Arbeiten, in denen für mehrere Tumorentitäten das damit zusammenhängende Risiko für eine VTE untersucht wurde, publiziert. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Pankreas-, Hirn-, Lungen- und Ovarialkarzinome mit dem höchsten Risiko für eine VTE einhergehen [7]. Weiters wird ein hohes Risiko für VTE bei Lymphomen, Myelomen, Nieren-, Magen- und Knochenkarzinomen in der Literatur beschrieben [8, 9]. Hingegen besteht bei Mamma- und Prostatakarzinom generell ein relativ niedriges Risiko für eine VTE [2].

Auch wenn bei verschiedenen Studien die Inzidenzraten für VTE bei unterschiedlicher Tumorentität variiert haben, konnte trotzdem eine klare Assoziation zwischen der 1-Jahres-relativen Mortalitätsrate und der Tumorentität als Maß für

Eingelangt und angenommen am 30. September 2020

Korrespondenzadresse: Dr. med. Viktoria Muster, Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: viktoriamuster@medunigraz.at

Tabelle 1: Khorana-Score. (Erstellt nach [12])

Patientencharakteristika	Risiko-Score
Tumorentität	
Sehr hohes Risiko (Magen, Pankreas)	2
Hohes Risiko (Lunge, Lymphom, Gynäkologisch, Blase, Testis)	1
Thrombozytenzahl (vor Chemotherapie)	1
≥ 350 × 10 ⁹ /L	
Hämoglobin < 10 g/dL oder Anwendung von Wachstumsfaktoren für Rote Zellreihe	1
Body-Mass-Index ≥ 35 kg/m ²	1

die Aggressivität des Tumors und dem damit einhergehenden thrombogenen Potential beobachtet werden [7, 10, 11].

Um jedoch die Belastung wie auch die Konsequenzen der tumorassoziierten Thrombosen zu reduzieren, ist es essentiell, die Population zu identifizieren, die das größte Risiko für eine CAT hat und deshalb von einer Thromboseprophylaxe profitiert. Khorana et al. haben einen prädiktiven Score zur Evaluierung von Chemotherapie-assoziierten VTE erarbeitet, in dem klinische Aspekte wie auch laborchemische Parameter repräsentiert werden (Tab. 1).

Patienten, die einen Score von 0 erreichen, gehören der Gruppe mit einem geringen Risiko für eine CAT an, mit 1–2 Punkten wurde die Gruppe mit intermediärem Risiko definiert und das Erreichen von ≥ 3 Punkten geht mit einem sehr hohen Risiko einher [12].

Dieser Score wurde von der Wiener CATS-Gruppe um die Biomarker D-Dimer und lösliches P-Selectin erweitert. Im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten wurde die VTE-Rate bei einem Score von ≥ 5 mit 35 %, bei einem Score von 3 mit

10,3 % und bei einem Score von 0 mit nur 1 % beobachtet. Eine Limitierung dieses Scores ist, dass die Bestimmung des löslichen P-Selectins nicht flächendeckend möglich ist [13].

Am ISTH-Kongress 2017 (International Society of Thrombosis and Haemostasis) präsentierte die Wiener Gruppe ein neues Risikomodell für Patienten mit soliden Tumoren mit nur 2 Variablen: die Tumorentität und D-Dimer-Level. Die Validierung erfolgte über eine externe Validierungskohorte (MICA-Studie) und verspricht, geeignete Patienten für eine Thromboseprophylaxe zu selektieren [14].

■ Prophylaxe der tumorassoziierten Thrombose

Da sich in Studiendaten zeigte, dass einer aus 7 Tumorpatienten während eines Krankenhausaufenthaltes an einer fatalen Pulmonalarterienembolie verstarb, resultierte daraus die Empfehlung, eine Thromboseprophylaxe auch bei Tumorpatienten während einer Hospitalisierung durchzuführen [15].

Die internationalen Guidelines für Thrombose und Tumor empfehlen für chirurgische Tumorpatienten eine pharmakologische Thromboseprophylaxe in folgenden Situationen:

- Start einer Thromboseprophylaxe 12–2 Stunden präoperativ,
- Postoperativ für zumindest 7–10 Tage,
- Verlängerte Thromboseprophylaxe für 4 Wochen für Tumorpatienten nach einer Laparotomie wie auch nach laparoskopischen Eingriffen, wenn das VTE-Risiko sehr hoch ist und das Blutungsrisiko gering [16].

Für internistische Tumorpatienten werden folgende Empfehlungen für eine Thromboseprophylaxe ausgesprochen:

- LMWH in hochrisikoprophylaktischer Dosierung für stationäre Tumorpatienten mit eingeschränkter Mobilität,

Tabelle 2: Randomisierte kontrollierte Studien zur Effektivität und Sicherheit der DOAKs in der Prophylaxe der tumorassoziierten Thrombose

	CASSINI [17]	AVERT [18]
Anzahl an Patienten eingeschlossen	841	574
DOAK	Rivaroxaban (10 mg 1 × tgl.)	Apixaban (2,5 mg 2 × tgl.)
Vergleichssubstanz	Placebo	Placebo
Einschlusskriterien	Ambulant betreute Tumorpatienten mit mittlerem bis hohem Risiko für VTE (Khorana-Score ≥ 2) zu Beginn einer Chemotherapie	Ambulant betreute Tumorpatienten mit mittlerem bis hohem Risiko für VTE (Khorana-Score ≥ 2) zu Beginn einer Chemotherapie
Ausschluss von Tumorentitäten	ZNS-Tumore, ZNS-Metastasen, Hämatologische Malignitäten (außer Lymphom)	Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut; akute Leukämie, myeloproliferative Malignitäten
Primärer Endpunkt	Kombinierter Endpunkt aus TVT, PAE, VTE-assoziiertes Tod; schwere Blutung	Objektiv dokumentierte VTE innerhalb von 6 Monaten; schwere Blutung
Primäre Endpunkt-Ergebnisse	Kombinierter Endpunkt während Behandlung: Rivaroxaban 2,6 %, Placebo 6,4 %; kombinierter Endpunkt innerhalb von 6 Monate im Follow-up: Rivaroxaban 6,0 %, Placebo 8,8 %; schwere Blutung: Rivaroxaban 2,0 %, Placebo 1,0 %	VTE: Apixaban 4,2 %, Placebo 10,2 %; schwere Blutung: Apixaban 3,5 %, Placebo 1,8 %
Hauptnebenergebnisse	Nicht-schwere klinisch relevante Blutung: Rivaroxaban 2,7 %, Placebo 2,0 %	Nicht-schwere klinisch relevante Blutung: Apixaban 7,3 %, Placebo 5,5 %
DOAK: direkte orale Antikoagulantien; tgl.: täglich; VTE: venöse Thromboembolie; ZNS: zentrales Nervensystem; TVT: tiefe Beinvenenthrombose; PAE: Pulmonalarterienembolie		

- Eine primäre Prophylaxe mit LMWH, VKA oder DOAKs bei ambulanten Tumorkranken und systemischer Chemotherapie wird nicht empfohlen.
- LMWH in hochrisikoprophylaktischer Dosierung für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, laufender palliativer Chemotherapie und geringem Blutungsrisiko.
- LMWH in hochrisikoprophylaktischer Dosierung für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Bronchuskarzinom, laufender palliativer Chemotherapie und geringem Blutungsrisiko nur im Rahmen von klinischen Studien.
- Patienten unter immunmodulatorischer Therapie kombiniert mit Kortison und/oder Chemotherapie wird eine pharmakologische VTE-Prophylaxe empfohlen [16].

Aktuell in Diskussion ist die Thromboseprophylaxe mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) bei onkologischen Patienten. Hier sind einerseits die Ergebnisse der CASSINI-Studie vorliegend, darüber hinaus gibt es mit der AVERT-Studie auch noch eine zweite Studie in diesem Bereich (Tab. 2).

Die CASSINI-Studie konnte mit Rivaroxaban verglichen mit Placebo zwar die Anzahl von VTE-Ereignissen (auch asymptomatisch, gesichert durch eigene Screening-Untersuchungen alle 8 Wochen) senken (6 % vs. 8,8 %), jedoch erreichte diese Senkung keine statistische Signifikanz [17].

In der AVERT-Studie wiesen Patienten unter Apixaban eine statistisch signifikante Senkung der VTE-Ereignisse verglichen mit Placebo auf (4,2 % vs. 10,2 %); dabei wurden jedoch keine Routine-Screenings auf VTE-Ereignisse durchgeführt [18].

Hinsichtlich dieser neuen Datenlage empfehlen die rezent publizierten Internationalen Guidelines für Thrombose und Tumor bei ambulanten Tumorkranken mit laufender systemischer Chemotherapie und intermediärem bis hohem Risiko für VTE, eine primäre Prophylaxe mit Rivaroxaban oder Apixaban gemäß der AVERT- und CASSINI-Studie durchzuführen. Diese Gruppe sollte durch die Tumorentität (z. B. Pankreaskarzinom) oder validiertem Risikomodell (z. B. Khorana-Score 2) identifiziert werden und zusätzlich keine aktive Blutung bzw. geringes Blutungsrisiko aufweisen [16].

■ Therapie der tumorassoziierten Thrombose

In den Zulassungsstudien der DOAKs, die die Sicherheit und Effektivität gegenüber LMWH gefolgt von VKA untersuchten, wurden kleine Subgruppen von Tumorkranken mit oder ohne aktive Tumorerkrankung analysiert. In diesen Studien wurden unterschiedliche Definitionen von Tumorerkrankungen verwendet [19–23].

Auch wurden Tumorkranken in einigen dieser Studien explizit ausgeschlossen, nachdem eine Langzeittherapie mit LMWH durch den behandelnden Arzt festgelegt wurde. Daraus folgt, dass die Subgruppen der Tumorkranken sehr heterogen waren und sich von Studie zu Studie unterschiedlich präsentierten und somit nicht die Mehrheit der Tumorkranken mit VTE-Ereignissen widerspiegelt [24, 25].

Jedoch liegen nun Daten von randomisierten kontrollierten Studien, die DOAKs mit LMWH für die Langzeitbehandlung der Tumor-assoziierten Thrombosen vergleichen, vor (Tab. 3).

Die Select-D-Studie war eine 2-Phasen-Pilotstudie, die Rivaroxaban mit Dalteparin in der Behandlung von tumorassoziierten Thrombosen verglich. Wegen geringem Einschluss in die Studie wurde die zweite Phase, die zur Evaluierung der Dauer der Antikoagulation konzipiert worden war, geschlossen. Insgesamt wurden 406 Patienten eingeschlossen und bekamen entweder Dalteparin oder Rivaroxaban für 6 Monate. Die VTE-Rezidivrate in der Rivaroxaban-Gruppe betrug 4 % (95 %-CI: 2–9 %) und 11 % in der Dalteparin-Gruppe (95 %-CI: 7–17 %). Starke Blutungen waren ähnlich in beiden Gruppen mit 3–4 %, klinisch relevante Blutungen waren jedoch in der Rivaroxaban-Gruppe signifikant höher (17 %; 95 %-CI: 12–22 %) als in der Dalteparin-Gruppe (5 %; 95 %-CI: 3–9 %) [26].

Die Hokusai-Cancer-VTE-Studie verglich Edoxaban mit Dalteparin zur Behandlung von tumorassoziierten Thrombosen mit dem kombinierten Endpunkt von VTE-Rezidivrate und relevanten Blutungen. In dieser Studie wurden 1050 Patienten eingeschlossen und randomisiert. Der kombinierte Endpunkt von VTE-Rezidivrate und relevanten Blutungen zeigte eine Nicht-Unterlegenheit (non-inferiority) von Edoxaban gegenüber Dalteparin (12,8 % vs. 13,5 %; HR 0,97). Über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten war das Risiko für eine starke Blutung in der Edoxaban-Gruppe signifikant höher als in der Dalteparin-Gruppe (6,9 % vs. 4,0 %; $p = 0,04$; HR 1,77 [95 %-CI 1,03–3,04]), jedoch die VTE-Rezidivrate nicht signifikant geringer in der Edoxaban-Gruppe gegenüber der Dalteparin-Gruppe (7,9 % vs. 11,3 %; $p = 0,09$; HR 0,71). In der Edoxaban-Gruppe wurden bei der höheren Rate an Blutungskomplikationen vor allem Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt bei Patienten mit Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes sowie bei Urothelkarzinomen beobachtet [27].

Auch für Apixaban wurden erst rezent Studiendaten für die Therapie der tumorassoziierten Thrombose veröffentlicht. In der ADAM-VTE wurde Apixaban versus Dalteparin mit dem primären Endpunkt von schweren Blutungen verglichen. Als sekundäre Endpunkte wurde die VTE-Rezidivrate sowie die schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutung kombiniert ausgewertet. Insgesamt wurden 287 Patienten eingeschlossen, 145 Patienten in der Apixaban-Gruppe und 142 in der Dalteparin-Gruppe. In der Apixaban-Gruppe traten 0 % schwere Blutungen auf versus 1,4 % in der Dalteparin-Gruppe. Die VTE-Rezidivrate war mit 6,3 % in der Dalteparin-Gruppe höher als in der Apixaban-Gruppe mit 0,7 %, jedoch statistisch nicht signifikant. Der kombinierte Endpunkt aus schwerer und klinisch relevanter nicht schwerer Blutung war in beiden Gruppen mit 6 % gleich hoch [28].

In der CARAVAGGIO-Studie wurde ebenfalls Apixaban mit Dalteparin für die Therapie der Tumor-assoziierten Thrombose untersucht. Der primäre Endpunkt dieser Studie war ein objektiv bestätigtes VTE-Rezidiv-Ereignis und der primäre Sicherheitsendpunkt die schwere Blutung. Ein VTE-Rezidiv-Ereignis trat bei 32 von 576 Patienten (5,6 %) in der Apixaban-Gruppe und bei 46 von 579 Patienten (7,9 %) in der Dalteparin-Gruppe

Tabelle 3: Randomisierte kontrollierte Studien zur Effektivität und Sicherheit der DOAKs in der Behandlung der tumorassoziierten Thrombose.

	HOKUSAI-VTE-CANCER [27]	SELECT-D [26]	ADAM-VTE [28]	CARAVAGGIO [29]
Anzahl an eingeschlossenen Patienten	1050	406	300	1155
DOAK	Edoxaban (5 Tage Dalteparin als Lead-in, gefolgt von Edoxaban 60 mg 1× tgl. für 6–12 Monate)	Rivaroxaban (15 mg 2× tgl. für 3 Wochen, gefolgt von 20 mg 1× tgl. für 2–6 Monate)	Apixaban (10 mg 2× tgl. für 7 Tage, gefolgt von 5 mg 2× tgl. für 6 Monate)	Apixaban (10 mg 2× tgl. für 7 Tage, gefolgt von 5 mg 2× tgl. für 6 Monate)
Vergleichssubstanz	LMWH (Dalteparin 200 IU/kg 1× tgl. für 30 Tage, gefolgt von 150 IU/kg 1× tgl.)	LMWH (Dalteparin 200 IU/kg 1× tgl. für 30 Tage, gefolgt von 150 IU/kg 1× tgl.)	LMWH (Dalteparin 200 IU/kg 1× tgl. für 30 Tage, gefolgt von 150 IU/kg 1× tgl.)	LMWH (Dalteparin 200 IU/kg 1× tgl. für 30 Tage, gefolgt von 150 IU/kg 1× tgl.)
Einschlusskriterien	Patienten mit Tumor-erkrankung und symptomatischer oder zufällig diagnostizierter VTE	Patienten mit Tumor-erkrankung und symptomatischer oder zufällig diagnostizierter VTE	Patienten mit Tumor-erkrankung und symptomatischer oder zufällig diagnostizierter VTE	Patienten mit Tumor-erkrankung und symptomatischer oder zufällig diagnostizierter VTE
Ausschluss von Tumor-entitäten	Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut	Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut; Karzinome des oberen GI-Trakts	Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut	Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut; primäre ZNS-Tumore; ZNS-Metastasen
Primärer Endpunkt	Kombinierter Endpunkt aus Rezidiv-VTE und schwere Blutung innerhalb von 12 Monaten	Rezidiv-VTE innerhalb von 6 Monaten	Schwere Blutung inklusive fetale Blutung	Rezidiv-VTE innerhalb von 6 Monaten
Primäre Endpunkt-Ergebnisse	Edoxaban 12,8 %; Dalteparin 13,5 %	Rivaroxaban 4 %; Dalteparin 11 %	Apixaban 0 %; Dalteparin 2,1 %	Apixaban 5,6 %; Dalteparin 7,9 %
Hauptnebenergebnisse	Rezidiv-VTE: Edoxaban 7,9 %; Dalteparin 11,3 %; Schwere Blutung: Edoxaban 6,9 %; Dalteparin 4,0 %	Schwere Blutung: Rivaroxaban 13 %, Dalteparin 4 %; klinisch-relevante nicht schwere Blutungen: Rivaroxaban 6 %, Dalteparin 4 %	Rezidiv-VTE: Apixaban 3,4 %, Dalteparin 14,1 %; schwere, fatale und nicht-schwere klinisch relevante Blutungen: Apixaban 9,0 %, Dalteparin 9,0 %	Schwere Blutungen: Apixaban 3,8 %; Dalteparin 4 %
DOAK: direkte orale Antikoagulantien; LMWH: niedermolekulares Heparin; tgl.: täglich; VTE: venöse Thromboembolie; GI: gastrointestinal; ZNS: zentrales Nervensystem				

auf (HR 0,63; 95 %-CI: 0,37–1,07; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit). Schwere Blutungen traten bei 22 Patienten (3,8 %) in der Apixaban-Gruppe und bei 23 Patienten (4,0 %) in der Dalteparin-Gruppe auf (HR 0,82; 95 %-CI: 0,40–1,69; $p = 0,60$). Somit wurde gezeigt, dass Apixaban für die Therapie der tumorassoziierten Thrombose dem Dalteparin nicht unterlegen ist, ohne Erhöhung des Risikos für schwere Blutungen [29].

Neue Studiendaten zeigen also die Möglichkeit, DOAKs, allen voran Edoxaban, für die Therapie der tumorassoziierten Thrombosen einzusetzen. Vorsicht ist jedoch aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes sowie bei Urothelkarzinomen geboten. Weitere Limitierungen im uneingeschränkten Einsatz von Edoxaban in der Therapie stellen Metabolismus, Medikamenten-Interaktionen, Körpergewicht, sowie das Blutungsrisiko bei unterschiedlichen Tumorentitäten dar.

Bezugnehmend auf die aktuelle Datenlage adaptierte auch die *European Society of Cardiology* (ESC) ihre Empfehlungen in den neuen Guidelines, die im September 2020 publiziert wurden. Hier wird empfohlen, dass Patienten mit einer akuten VTE, vor allem jene, die einen gastrointestinalen Tumor aufweisen oder wo eine orale Substanz aufgrund von Problemen

bei der Einnahme und Resorption nicht möglich ist, sowie bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion, LMWH für 3–6 Monate erhalten sollten. Jedoch wird klar festgehalten, dass für alle anderen Patienten mit CAT, welche ein geringes Blutungsrisiko aufweisen und kein gastrointestinaler Tumor vorliegt, die Entscheidung, ein DOAK zu verschreiben, dem behandelnden Arzt in Kombination mit der Patientenpräferenz überlassen wird [30].

Auch die rezent publizierten klinisch-praktischen Guidelines der „International Initiative on Thrombosis and Cancer“ (ITAC), welche auch von der „Internationale Society on Thrombosis and Haemostasis“ (ISTH) befürwortet werden, empfehlen für Patienten mit tumorassoziierte Thrombose ohne hohes Risiko für gastrointestinale oder urogenitale Blutungen und einer Kreatinin-Clearance 30 ml/min, Rivaroxaban oder Edoxaban zu verwenden [16].

■ Dauer der Antikoagulation

Kahale et al. zeigten in ihrer 2018 publizierten Meta-Analyse von 16 randomisierten, kontrollierten Studien hinsichtlich Effektivität und Sicherheit der Antikoagulation von LMWH, Vitamin-K-Antagonisten und DOAKs bei tumorassoziiert-

ten Thrombosen, dass LMWH im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten die VTE-Rezidiv-Ereignisse um 48 % senkt, ohne Unterschied der Häufigkeit von Blutungen in beiden Gruppen. Im Vergleich von Vitamin-K-Antagonisten zu DOAKs konnte kein Unterschied hinsichtlich VTE-Rezidiv-Rate oder Blutungsrate gezeigt werden [31].

Weitere rezente Studiendaten hinsichtlich VTE-Rezidiv-Rate unter einer Antikoagulation liegen derzeit nicht vor. Somit ist die Empfehlung in den ITAC-Guidelines für die Dauer der Antikoagulation der tumorassoziierten Thrombose von 3 auf 6 Monate angehoben worden (Grad-1A-Empfehlung) [16].

Therapie der tumorassoziierten Thrombose in speziellen Situationen gemäß aktuell gültigen ITAC-Guidelines

Empfehlungen zur Antikoagulation bei tumorassoziiierter Thrombose in speziellen Situationen wurden unter anderem für Patienten mit Gehirntumoren und für Patienten mit Thrombozytopenie festgehalten.

Für Patienten mit Gehirntumor und VTE kann die Antikoagulation mit LMWH oder mit einem DOAK etabliert werden.

Hinsichtlich einer Thromboseprophylaxe soll bei Tumorpatienten, welche einen neurochirurgischen Eingriff erhalten, die Thromboseprophylaxe postoperativ gestartet werden und entweder mit LMWH oder mit unfractioniertem Heparin durchgeführt werden. Eine generelle pharmakologische Thromboseprophylaxe bei Patienten mit Gehirntumor wird nicht empfohlen [16].

Tritt bei Tumorpatienten mit VTE eine Thrombozytopenie auf, so wird empfohlen, die volle Dosis der Antikoagulation fortzuführen, solange die Thrombozytenzahl > 50 G/L ist und kein Hinweis auf eine aktive Blutung besteht. Betrüge die Thrombozytenzahl < 50 G/L, sollte die Entscheidung über das Therapieregime von Fall zu Fall individuell entschieden werden. Eine Thromboseprophylaxe sollte nur bis zu einer Thrombozytenzahl > 80 G/L durchgeführt werden, bei weiterem Abfall sollte auch eine Thromboseprophylaxe von Fall zu Fall evaluiert werden, ein engmaschiges Monitoring wird empfohlen [16].

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosen-daal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–22.
- Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122: 1712–23.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809–15.
- Vormittag R, Simanek R, Ay C, et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 2176–81.
- Gary T, Belaj K, Steidl K, et al. Asymptomatic deep vein thrombosis and superficial vein thrombosis in ambulatory cancer patients: impact on short-term survival. *Br J Cancer* 2012; 107: 1244–8.
- Rickles FR. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006; 35: 103–10.
- Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012; 9: e1001275.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2339–46.
- Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 529–35.
- Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1404–13.
- Cronin-Fenton DP, Sondergaard F, Pedersen LA, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer* 2010; 103: 947–53.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902–7.
- Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116: 5377–82.
- Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol* 2018; 5: e289–e298.
- Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J* 1980; 73: 841–3.
- Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019; 20: e566–e581.
- Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 720–8.
- Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 711–9.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–52.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
- Buller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
- Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406–15.
- Carrier M, Cameron C, Delluc A, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014; 134: 1214–9.
- Lee AY, Carrier M. Treatment of cancer-associated thrombosis: perspectives on the use of novel oral anticoagulants. *Thromb Res* 2014; 133 (Suppl 2): S167–71.
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017–23.
- Raskob GE, Buller HR, Segers A. Edoxaban for cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 379: 95–6.
- McBane RD, 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 411–21.
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 1599–607.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543–603.
- Kahale LA, Hakoum MB, Tzolakis IG, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD006650.

Der diabetische Fuß aus Sicht des Diabetologen

G. Köhler

Zusammenfassung: Das diabetische Fußsyndrom ist eine ernste Komplikation des Diabetes mellitus. Ursächlich beteiligt sind die Neuropathie und die periphere arterielle Verschlusskrankheit. Das primäre Ziel bei Menschen mit Diabetes mellitus ist die Prävention von Folgeerkrankungen durch eine optimale Stoffwechselkontrolle. Tritt ein diabetisches Fußsyndrom auf, ist eine multiprofessionelle Betreuung und Therapie notwendig.

Schlüsselwörter: Ulkus, diabetischer Fuß, DFS, Neuropathie, PAVK, peripher arterielle Verschlusskrankheit

Abstract: Diabetic foot disease. Diabetic foot disease is a serious complication of diabetes mellitus. Diabetic peripheral neuropathy and peripheral artery disease usually play a central role in pathophysiology. Prevention of diabetes complications is a major goal in the treatment of

diabetes. People who develop a diabetic foot syndrome need an interprofessional approach for treatment. *Z Gefäßmed* 2021; 18 (2): 10–3.

Key words: ulceration, diabetic foot syndrome, DFS, neuropathy, PAD, peripheral artery disease

■ Einleitung

Definition Diabetischer Fuß

Der diabetische Fuß ist definiert als Ulzeration, Infektion oder Gewebsdestruktion an der unteren Extremität bei Menschen mit Diabetes mellitus, verursacht durch eine Neuropathie und/oder periphere arterielle Verschlusskrankheit [1].

IWGDF-Guideline – International Working Group on the Diabetic Foot

Die „International Working Group on the Diabetic Foot“ erstellt seit 1999 Guidelines auf der Grundlage einer systematischen Literaturrecherche. Das letzte Update erfolgte 2019 [1]. Insgesamt ist anzumerken, dass die Evidenz zur Behandlung des diabetischen Fußes aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes rar ist.

■ Epidemiologie

Alle 20 Sekunden verliert ein Mensch ein Bein oder einen Fuß [2]. Die Prävalenz des diabetischen Fußsyndroms in den verschiedenen Staaten der Welt liegt bei 2–10 %. 19–34 % aller Menschen mit Diabetes entwickeln im Laufe der Erkrankung einen Ulkus [3].

■ Pathogenese

Die Pathogenese des diabetischen Fußsyndroms ist multifaktoriell. Die Neuropathie spielt aufgrund ihrer zusätzlich bestehenden psychologischen Komponente eine wesentliche Rolle. 90 % aller Menschen mit Diabetes mellitus und diabetischem Fußsyndrom haben eine Neuropathie. Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) liegt bei mindestens 50 % der Fälle vor [1].

Der Verlust der Warn-/Schutzfunktion durch die eingeschränkte oder fehlende Sensibilität (LOPS = Loss of protective sensation), Fußdeformitäten und eine eingeschränkte Mobilität der Gelenke führen zu einer abnormalen biomechanischen Belastung des Fußes. Dieser erhöhte Druck führt zur Bildung von

Hyperkeratosen (Callus) mit möglicher Blasenbildung oder Einblutung und daraus resultierend Ulzerationen (vgl. Abb. 1 in <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2021/03/IWGDF-2019-final.pdf>).

Weitere Ursachen für Ulzerationen am Fuß sind Traumata wie zum Beispiel durch falsches Schuhwerk, Fußpflege oder thermische Verletzungen.

Nicht zu unterschätzen ist die psychologische Komponente dieser Erkrankung. Menschen mit Diabetes und Neuropathie haben eine eingeschränkte Körperwahrnehmung und eine Art „Neglect“ (von lateinisch: negligere = nicht wissen, vernachlässigen) für ihr Problem. Daher können betroffene Personen mit Neuropathie die vom Gesundheitspersonal empfohlenen Maßnahmen oft nur eingeschränkt umsetzen.

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist ein wichtiger Risikofaktor für eine schlechte Wundheilung und ein hohes Amputationsrisiko. Bei Patienten mit neuroischämischen Ulzerationen ist zu beachten, dass oft die klassische Symptomatik der Claudicatio intermittens aufgrund der bestehenden Neuropathie fehlt. Daher muss jede Ulzeration beim Menschen mit Diabetes angiologisch abgeklärt werden.

■ Prävention

Primäres Ziel bei der Behandlung von Menschen mit Diabetes ist die Prävention von mikro- und makrovaskulären Spätkomplikationen durch eine optimale Stoffwechselkontrolle und Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren.

Bei der Prävention eines Fußulkus gibt es 5 Schlüsselemente [1]:

- Identifikation eines Risikofußes
- Regelmäßige Inspektion und Untersuchung des Risikofußes
- Schulung des Patienten, dessen Angehörige und im Gesundheitsbereich arbeitende Personen
- Tragen von geeignetem Schuhwerk
- Behandlung von präluzerösen Läsionen wie z. B. Hornhautschwielen

Die Identifikation eines Risikofußes und daraus korrespondierende Kontrollintervalle der Füße sollte wie in Tabelle 1 dargestellt erfolgen.

Eingelangt und angenommen am 13. April 2021

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. Gerd Köhler, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz; E-Mail: gerd.koehler@uniklinikum.kages.at

Tabelle 1: IWGDF-Ulkus-Risikostratifizierung. Adaptiert nach IWGDF.

Risikokategorie	Charakteristika	Kontrollintervall
0	Keine PNP und keine PAVK	1× jährlich
1	PNP oder PAVK	Alle 6 Monate
2	PNP+PAVK oder PNP+ Fußdeformität oder PAVK+Fußdeformität	Alle 3–6 Monate
3	PNP oder PAVK, und zusätzlich Ulkus in der Voranamnese oder St.p. Amputation oder Dialyse	Alle 1–3 Monate

PNP: Polyneuropathie; PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

Daraus ergibt sich, dass beim Menschen mit Diabetes mellitus eine Anamnese hinsichtlich einer bestehenden Neuropathie/PAVK, ein Neuropathiescreening (im Regelfall Vibrationsempfinden/Monofilament) und zumindest ein Tasten der Fußpulse einmal jährlich angezeigt ist. Liegen eine bekannte Neuropathie, PAVK, Fußdeformität, Status post Ulkus/Amputation vor, besteht immer ein erhöhtes Ulkusrisiko und die Füße müssen regelmäßig von medizinischem Fachpersonal inspiziert werden.

Bei der klinischen Untersuchung von Füßen in der Risikokategorie 1–3 sollte auf Folgendes geachtet werden:

1. Hautfarbe, Temperatur, Hornhautschwielen, Ödeme, Muskelatrophien
2. Fußdeformitäten wie Krallenzehen, verändertes Längs- und Quergewölbe, prominenter Mittelfußbereich, abnorme Knochenvorsprünge
3. Korrektes Schuhwerk vorhanden
4. Adäquate Fußhygiene
5. Evaluierung, ob eine korrekte Fußpflege durch den Patienten selbst durchgeführt werden kann
6. Aktuelles Wissen zum diabetischen Fußsyndrom

■ Evaluierung und Klassifikation von Fußulzerationen

Ulzerationen beim diabetischen Fußsyndrom sollten standardisiert evaluiert werden, um eine optimale Therapie zu ermöglichen.

Typ der Ulzeration

Die klinische Untersuchung ergibt, ob es sich um ein neuropathisches, neuro-ischämisches oder ischämisches Ulkus handelt.

Das neuropathische Ulkus präsentiert sich an bekannten Prädispositionsstellen (vgl. Abb. 2 in: <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2021/03/IWGDF-2019-final.pdf>) meist als rund, wie ausgestanzt, mit einer umgebenden Hyperkeratose. Die Hyperkeratose ist Ausdruck einer Druckbelastung. Das ischämische Ulkus ist meist akral lokalisiert im Sinne einer Nekrose. Da neuro-ischämische Ulzerationen häufig sind, muss bei jedem Menschen mit Diabetes mellitus und einem bestehenden Ulkus der Gefäßstatus evaluiert werden.

Tabelle 2: Klassifikationssystem hinsichtlich Präsenz und Schwere einer Infektion. Adaptiert nach IWGDF.

IWGDF-Klassifikation

1 – keine Infektion	Keine lokalen oder systemischen Entzündungszeichen
2 – milde Infektion (nur Cutis/Subcutis)	Mindestens 2 der folgenden Zeichen vorhanden: – Schwellung, Verhärtung – Rötung (> 0,5 und < 2 cm um das Ulkus) – lokaler Schmerz/Druckschmerz – Überwärmung – eitriges Sekret (DD: Charcot, Thrombose, Trauma)
3 – moderate Infektion	– Beteiligung von Knochen, Sehnen, Gelenken - oder – Erythem > 2 cm um das Ulkus und – keine systemischen Entzündungszeichen
4 – schwere Infektion	Jegliche Ulkusinfektion mit ≥ 2 von: – Temp. > 38 oder < 36°C – Herzfrequenz > 90/min – Atemfrequenz > 20/min – Leukozyten > 12.000 oder < 4000/mm³

Infektion

Jede Infektion eines Ulkus kann den Fuß des Menschen mit Diabetes mellitus gefährden und muss prompt therapiert werden. Da alle Ulzerationen kolonisiert sind, basiert die Diagnose der Infektion auf dem Vorhandensein von mindestens zwei klinischen Zeichen (Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz).

Jedes Ulkus muss regelmäßig hinsichtlich dem Vorhandensein einer Infektion evaluiert werden. Die Therapiedauer einer Infektion richtet sich nach dem Schweregrad der Infektion (Tab. 2).

Osteomyelitis

Die knöchernen Strukturen am Fuß liegen nahe an der Oberfläche und daher sind Infektionen *per continuitatem* häufig. Die Diagnose einer Osteomyelitis gestaltet sich immer wieder schwierig. Bei der Beurteilung eines Ulkus beim diabetischen Fußsyndrom sollte immer ein „Probe to bone“-Test durchgeführt werden. Mit einer Sonde oder ähnlichem Instrument wird versucht, ob der Knochen tastbar ist. Ist kein Knochen tastbar, ist eine Osteomyelitis eher unwahrscheinlich. Das Problem bei diesem einfachen Test ist jedoch seine Reproduzierbarkeit, da diese sehr von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist.

Besteht der Verdacht auf eine Osteomyelitis, sollte ein konventionelles Röntgen durchgeführt werden. Kann im Röntgen die Diagnose nicht bestätigt werden und besteht weiterhin der Verdacht auf eine Knochenbeteiligung im Rahmen der Infektion, ist die Magnetresonanztomographie das Mittel der Wahl zur Diagnose der Osteomyelitis mit der höchsten Spezifität und Sensitivität.

■ Therapie des diabetischen Fußsyndroms

Das diabetische Fußsyndrom benötigt aufgrund seiner Komplexität immer eine multiprofessionelle Behandlungsstrategie.

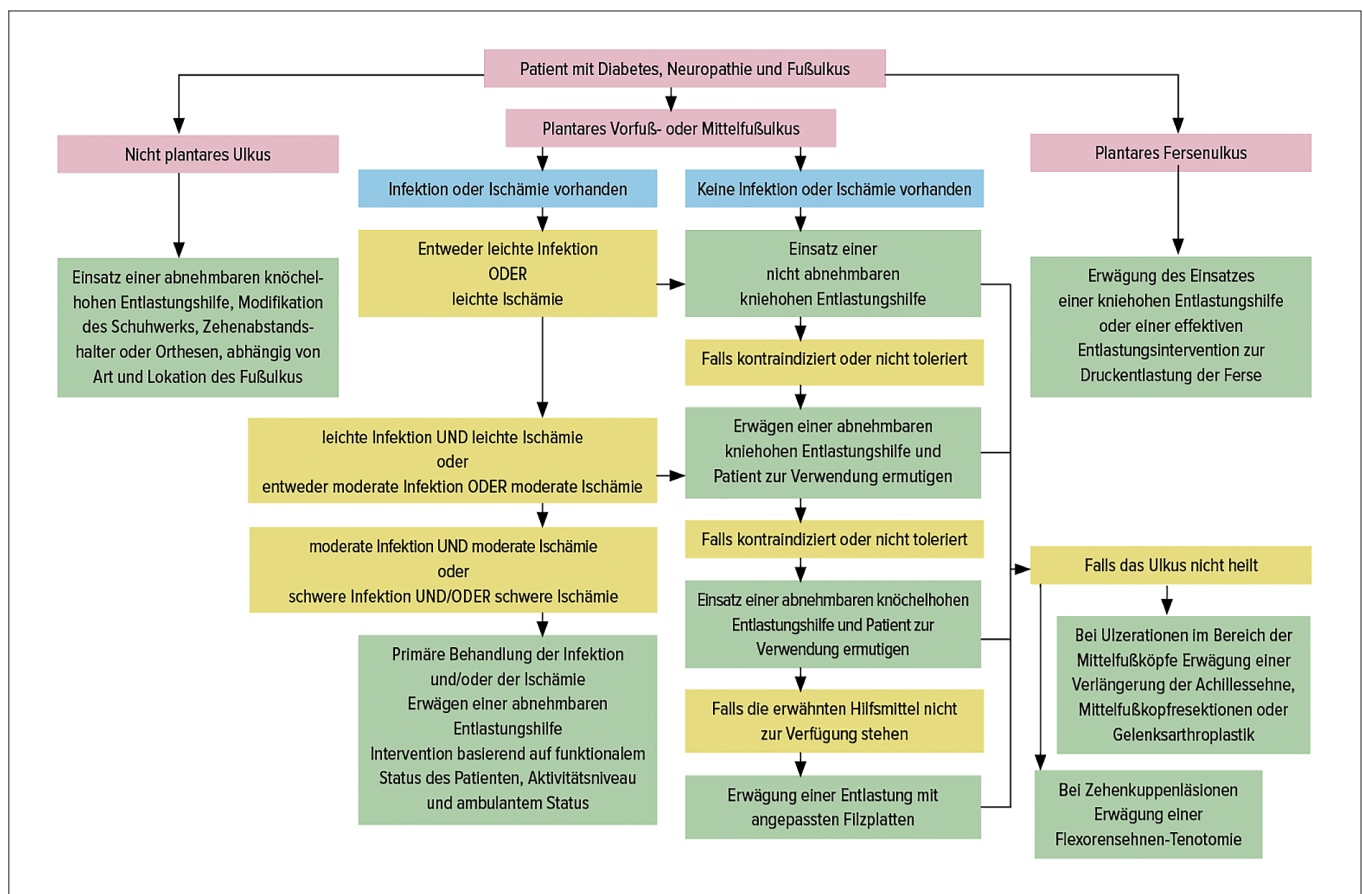


Abbildung 1: Druckentlastende Maßnahmen. (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus: JATROS Diabetologie & Endokrinologie 2020, Ausgabe 3.)

Therapieziel

Die Festlegung eines Therapieziels bei Menschen mit Diabetes und Ulzerationen an den Füßen ist essentiell. Abhängig von Begleiterkrankungen und der Lebenserwartung kann auch die Erhaltung der Mobilität bzw. eine Amputations- und Infektionsvermeidung und nicht die Abheilung der Ulzeration im Vordergrund stehen.

Druckentlastung

Der Grundpfeiler in der Behandlung von Ulzerationen, welche durch vermehrten biomechanischen Stress verursacht wurden, ist die Druckentlastung der Läsion. Eine absolute Druckentlastung ist im täglichen Leben oft nur schwer umsetzbar. Dabei spielen das Neglect mit dem Nicht-Wahrnehmen der Läsion ebenfalls eine Rolle.

Goldstandard in der Druckentlastung von neuropathischen Ulzerationen ist der Vollkontaktgips. Seine Überlegenheit wurde in mehreren randomisiert kontrollierten Studien nachgewiesen. Andere druckentlastende Maßnahmen müssen individuell auf die betroffene Person und die vorhandenen Gegebenheiten abgestimmt werden. Von der „International Working Group on the Diabetic Foot“ wird das in Abbildung 1 dargestellte Vorgehen empfohlen.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Bei jedem diabetischen Fußsyndrom muss die Durchblutungssituation evaluiert und wenn notwendig verbessert werden.

Stoffwechsellage und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die diabetische Stoffwechsellage und kardiovaskuläre Risikofaktoren gehören optimiert.

Lokaltherapie

Die feuchte Wundbehandlung gehört zu den Standards bei der Behandlung von Ulzerationen. Die Verbandauswahl erfolgt je nach Wundstadium und Exsudation. Trockene Nekrosen sollten trocken gehalten werden. Falls vorhanden, sollten Hyperkeratosen, Beläge und nekrotisches Gewebe regelmäßig mechanisch entfernt werden.

Infektion

Milde und moderate Infektionen werden im Regelfall 2 Wochen und eine schwere Infektion 3 Wochen antibiotisch je nach vorhandener Resistenzlage therapiert. Wenn möglich, sollte immer ein Keimnachweis angestrebt werden. Eine Gewebeprobe ist einem tiefen Wundabstrich vorzuziehen.

Die Therapiedauer einer Knocheninfektion liegt in der Regel bei 6 Wochen. Auch hier sollte eine Keimgewinnung mit Antibiotogramm angestrebt werden. Führt eine antibiotische Therapie nicht zum Erfolg, muss eine chirurgische Sanierung der Osteomyelitis je nach Therapieziel des Patienten in Betracht gezogen werden. Bei Amputation sollte immer bedacht werden, dass selbst Minor-Amputationen wieder zu neuen Ulzerationen durch eine veränderte Biomechanik am Fuß führen können. Man spricht hierbei auch von Transfer-Ulzerationen.

■ Diabetische Neuro-Osteoarthropathie – Charcot-Fuß

Die diabetische Charcot-Osteoarthropathie (DNOAP: diabetische Neuro-Osteoarthropathie) ist die komplexeste und schwerwiegendste Fußkomplikation. Die Ätiopathogenese ist nicht im Detail geklärt. Die Inzidenz liegt bei 0,3 % pro Jahr.

Ein Charcot-Fuß präsentiert sich in der akuten Phase als rot, geschwollen und überwärmt. Es besteht eine mehr oder weniger ausgeprägte Fußdeformität durch Spontanfrakturen. 10–15 % der Patienten klagen über Schmerzen. In der akuten Phase der Erkrankung besteht immer die Gefahr, dass die Fußdeformität voranschreitet oder es durch das Abkippen von Knochenfragmenten zu chronischen Ulzerationen kommt. Die Amputationsgefahr ist hoch. Die diabetische Neuro-Osteoarthropathie tritt meist im Mittelfußbereich auf, kann aber auch an anderen Lokalisationen wie z. B. im Sprunggelenk auftreten.

Die Diagnose erfolgt primär klinisch. Die Bildgebung wie Röntgen oder MR kann bei der Diagnose zu Problemen führen. Ziel einer Behandlung ist es, den akuten Charcot-Fuß in eine chronisch inaktive Form zu überführen. Der chronisch inaktive Charcot-Fuß ist wieder belastbar.

Die einzige derzeit anerkannte Behandlungsoption ist eine Druckentlastung für 6–12 Monate, welche im Regelfall mit einem Vollkontaktgips durchgeführt wird. Das Vorliegen eines chronisch inaktiven Charcot-Fußes kann angenommen

werden, wenn die Rötung und das Ödem sich zurückgebildet haben und der Temperaturunterschied zum nicht betroffenen Fuß unter 2 Grad Celcius liegt. Der Fuß kann dann mit einem orthopädischen Maßschuh zur Verhinderung von Ulzerationen versorgt werden. Rezidive oder das Auftreten an der kontralateralen Extremität sind keine Seltenheit.

Ein Carcot-Fuß sollte immer in einem Zentrum mit entsprechender Expertise versorgt werden.

■ Relevanz für die Praxis

Durch eine strukturierte Prävention lässt sich das diabetische Fußsyndrom vermeiden. Sollte dennoch eine Ulzeration auftreten, ist für eine Abheilung eine strukturierte multiprofessionelle Betreuung notwendig.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. The International Working Group on the Diabetic Foot. 2019 IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. 2019. www.iwgdfguidelines.org (zuletzt gesehen 16.5.2021)
2. Armstrong DG, et al. Diabetic foot ulcers and their recurrence. N Engl J Med 2017; 376: 2367–75.
3. Singh N, et al. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA 2005; 293: 217–28.

Treatment of vertebrobasilar insufficiency in a neurosurgical hospital

B. S. Dzhilkashiev^{1,2}, G. I. Antonov¹, G. E. Chmutin¹, Z. U. Zokhidov¹

Abstract: This article presents the treatment outcomes for 100 patients with vertebrobasilar insufficiency (VBI) associated with tortuosity of the V1 segment of the VA, who were divided into 2 groups: surgical (n = 50) and conservative treatment (n = 50). Together with conventional diagnostic methods used to clarify the tactics of surgical treatment (Doppler ultrasonography, contrast-enhanced multi-spiral computed tomography) a proposed method to determine VA reactivity and impaired blood flow in the VBS is a key method for the prediction of clinical outcomes following surgery on the VBS arteries. Cerebral angiography is recommended in all patients before surgery on the VBS arteries, in order to determine the state of the intracranial part of the vertebral and main arteries, as outflow paths, and to determine collateral compensation in the VBS. Further use of reconstructive techniques on the V1 segment of the VA show better distant clinical outcomes. Tortuosity resection in the V1 segment of the VA is most effective in the immediate postoperative period and is used in patients with multiple lesions of the arteries as the first stage to increase the resistance of the brain to ischemia in subsequent reconstructive surgery. The use

of conservative treatment in patients with concomitant lesions of the VBS is possible. Immediate outcomes are satisfactory.

Key words: types of reconstructive surgery, preoperative preparation of patients, nature and localization of arterial lesions, clinical improvement in the patient's condition, modern instrumental examination

Zusammenfassung: Studienergebnisse zur Behandlung der vertebrobasilaren Insuffizienz in einer neurochirurgischen Klinik. Dieser Artikel präsentiert die Behandlungsergebnisse von 100 Patienten mit vertebrobasilarer Insuffizienz (VBI) im Zusammenhang mit Tortuosität des V1-Segments der VA, die in zwei Gruppen unterteilt wurden: chirurgische (n = 50) und konservative Behandlung (n = 50). Zusammen mit herkömmlichen Diagnosemethoden zur Klärung der Taktik der chirurgischen Behandlung (Doppler-Sonographie, kontrastverstärkte Mehrspiral-Computertomographie) ist eine vorgeschlagene Methode zur Bestimmung der VA-Reaktivität und der Beeinträchtigung des Blutflusses in der VBS eine Schlüsselmethode für die Vor-

hersage der klinischen Ergebnisse nach einer Operation an den VBS-Arterien. Die zerebrale Angiographie wird bei allen Patienten vor der Operation an den VBS-Arterien empfohlen, um den Zustand des intrakraniellen Bereichs der Wirbel- und Hauptarterien als Abflusswege und die Kollateralkompensation in der VBS zu bestimmen. Die weitere Verwendung von Rekonstruktionstechniken im V1-Segment der VA zeigt bessere klinische Ergebnisse. Die Tortuositätsresektion im V1-Segment der VA ist in der unmittelbaren postoperativen Phase am effektivsten und wird bei Patienten mit multiplen Läsionen der Arterien als erste Methode verwendet, um die Resistenz des Gehirns gegen Ischämie bei nachfolgenden rekonstruktiven Operationen zu erhöhen. Die Anwendung einer konservativen Behandlung bei Patienten mit begleitenden VBS-Läsionen ist möglich. Unmittelbare Ergebnisse sind zufriedenstellend. **Z Gefäßmed 2021; 18 (2): 14–22.**

Schlüsselwörter: Rekonstruktive Chirurgie, präoperative Vorbereitung von Patienten, Art und Lokalisation von arteriellen Läsionen, klinische Verbesserung des Zustands des Patienten, moderne instrumentelle Untersuchung

Abbreviations:

CAD: coronary heart disease
CV: cerebrovascular
CVA: cerebrovascular accident
DEP: dyscirculatory encephalopathy
FC: functional class
VA: vertebral artery
VBF: venous blood flow
VBS: vertebrobasilar system

Introduction

It is known that the success of the treatment of many brain diseases dramatically depends on the introduction of surgical technologies that offer reliable vasotopic characteristics of pathological changes in the arteries and their further radical correction with differentiated use of reconstructive surgery, which makes this type of research more urgent. Over the past

decades, the possibility of surgical treatment of the clinical manifestations of cerebral stroke, in particular vertebrobasilar, has been theoretically justified, however, surgical interventions for tortuosity of the V1 segment of the VA are rarely used and are based mainly on single studies, therefore the potential of reconstructive surgery is not fully realized [1, 2].

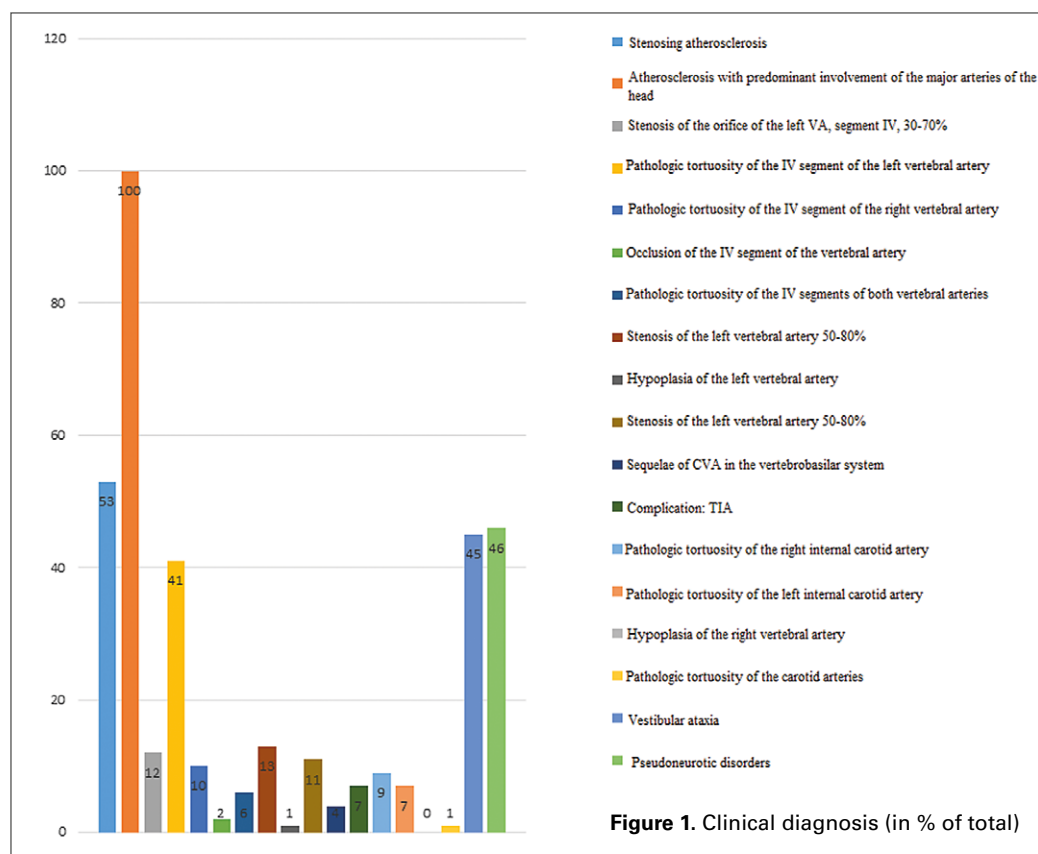
A variety of reconstructive interventions for VA stenosis is associated with persistent disability and maladaptation, which significantly impairs the quality of life of such patients of predominantly working age, making them inferior in the social and labour sphere and burdensome in everyday life. Resistance of the manifestations of this disease to conventional drugs in most cases makes the treatment ineffective. The use of vascular-active, anticoagulant, antiplatelet agents and neuroprotectors in the comprehensive therapy of cerebrovascular insufficiency has exhausted its potential and does not result in a significant improvement in treatment outcomes.

Unstable results of surgical treatment of the VA stenosis are due to the lack of an optimal diagnostic algorithm that would determine the nature, degree and level of vascular lesion and the role of various components of vasoconstriction in the choice of surgical technique. A system of indications for surgical treatment of tortuosity of the V1 segment of the VA and differentiated use of various technologies for reconstructive surgery and prediction of its results are not adequately addressed. The purpose of this article is to present the outcomes of the differential surgical treatment of stenosis of the V1 segment of the VA as the basis for medical technology that provides improved

Received: April 24, 2020; accepted: May 12, 2020

From: ¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, RUDN University, 117198, 6 Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russian Federation; ²3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, 143420, 1 Novyy Village, Krasnogorsk, Russian Federation

Correspondence to: Beslan S. Dzhilkashiev, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, RUDN University, 117198, 6 Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russian Federation; 3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, 143420, 1 Novyy Village, Krasnogorsk, Russian Federation; e-mail: dzhilkashiev5366@uoel.uk



treatment outcomes for patients with cerebrovascular diseases of the VBS.

Manifestations of VBI of the V1 segment of the VA result from an imbalance between oxygen demand of the brain and energy substrates supplied by the blood, on the one hand, and a sharp decrease in cerebral perfusion combined with insufficient compensatory capabilities of the collateral circulation in the sector, on the other hand. A degree of ischemic damage is primarily due to the depth and duration of a decrease in cerebral blood flow [3–5]. A part of the brain with a blood flow level < 10–15 ml within 6 minutes from the onset of ischemia becomes irreversibly damaged. For several hours, the area of focal infarction is surrounded by ischemic but living tissue (penumbra area), where the metabolism is preserved and rather functional, than organic changes are observed.

When VBI of the V1 segment of the VA is diagnosed, the success of the treatment of ischemic brain lesions largely depends on the use of emergency surgical techniques, which include modern instrumental examination and reconstructive surgery. Despite widely recognized effectiveness of surgical interventions in VA stenosis, they are still used in individual, situational indications for the V1 segment of the VA; the theoretical base for the surgical treatment of stenosis of the arteries of the vertebrobasilar system in this segment is not sufficiently developed, and the lack of standard technologies for its implementation makes the final outcome unstable.

Materials and Methods

The examination and treatment data of 100 patients who were treated at the FSBI A.A. Vishnevsky CMCH No. 3 of the Minis-

try of Defense of Russia from 2009 to 2019 inclusive. The study design is a single-center, retrospective-prospective, cohort, controlled clinical study. Vertebrobasilar insufficiency was confirmed and various significant stenosis/occlusions of the V1 segment of the arteries were observed in all patients. The baseline clinical diagnosis of pathological tortuosity of the vertebral arteries was established and recorded in the patients' record forms. The clinical diagnosis has the following distribution in percent. The structure of the identified lesions is shown in Figure 1.

The structure of the lesions presented in Figure 1 indicates the accuracy of the clinical diagnosis based on the combined clinical picture. Gender and age factors were excluded, as the distribution of 100 patients by sex and age created a comprehensive picture of the examination and accuracy of the results based on the data from sampling characteristics. The mean age of the

Table 1. Concomitant diseases identified.

Concomitant diseases	Number of events
Stage 1 hypertension	1
Stage 2 hypertension	34
Stage 3 hypertension	10
Stage 2 DEP	42
Stage 3 DEP	7
Stage 1 DEP	1
Osteochondrosis spinal	32
Osteochondrosis mixed	0
Parkinson's disease	2
CAD, FC I angina of effort	1
CAD, FC II angina of effort	26
CAD, FC III angina of effort	3

patients was 72.2 years and indicated an increased risk of the disease at the age from 45 to 89 years. 58% of the patients were men and 42% – women. In 50% of patients, DEP was observed in the VBS (Stage 2 DEP – 42 patients, Stage 3 DEP – 7 patients, Stage 1 DEP – 1 patient), 7% had a history of TIA in the VBS, and 4% had a history of CVA in the VBS. 98% of patients had some concomitant pathologies. The structure of concomitant pathologies is presented in Table 1.

Patient assignment to groups and subgroups

Depending on the leading lesion in any arterial segment participating in the blood supply to the VBS, in the presence of stenosis/occlusions of the V1 segment of the VA, all 100 patients were divided into 2 groups: the Surgical Treatment Group (n = 50) and the Conservative Treatment Group (n = 50). During the study, isolated carotid endarterectomies were performed in the patients with vertebrobasilar insufficiency; the elements of reconstructive surgery were used; hybrid interventions on the arteries of the vertebrobasilar system were performed. The number of reconstructive interventions performed in the Surgical Treatment Group is presented in Table 2.

At the same time, in the surgery group additional angioplasty, stenting of the right vertebral artery, left scalenotomy, left carotid endarterectomy, resection of the pathological loop and correction of the left vertebral artery were performed.

Methods of examination

The indications for hospitalization in 100 patients included: 1) significant clinical symptoms of VBI; 2) for the Surgical Treatment Group, lack of clinical efficacy of drug therapy under the supervision of a neurologist for at least 6 months. After patient

admission at the hospital, both to consider surgical treatment and to determine the type of surgery, the clinical phase of the examination was performed [6–8]. The presence of VBI syndrome in a patient was established only when the obligatory combination of discoordination, vestibular ataxia, auditory and visual disorders was observed. Objective neurological symptoms indicated a focal lesion of the brain stem structures (Fig. 2).

Total severity of various manifestations of VBI and their changes before and after surgery was evaluated using the Hofberth scale.

Treatment Methods

All patients were treated at the FSBI A.A. Vishnevsky CMCH No. 3 of the Ministry of Defense of Russia as scheduled. Surgery techniques, including the choice of suture material, are strictly regulated in the clinic. Preoperative preparation of the patients was carried out taking into account the nature of the identified concomitant pathology, as well as the volume of the upcoming surgical intervention. Regardless of the type of concomitant pathology, all patients were prescribed antiplatelet agents and sedatives during the preoperative period [9–11]. In cases of severe dizziness, patients were prescribed betahistine hydrochloride at a dose of 16–32 mg daily. Concomitant pathologies were corrected by a cardiologist, pulmonologist and endocrinologist.

During the postoperative period, the patients were examined on day 10, 1 and 3 years after surgery and later. The examinations included a general clinical and neurological examination with

Table 2. Number of operations performed

Treatment method	Number of operations	Subgroups	
"Surgery" Group (n = 50)			
I. anastomosis	6	Left carotid-vertebral anastomosis	6
II. tortuosity resection	35	Tortuosity resection with correction and reimplantation of the right vertebral artery orifice	3
		Resection of the left vertebral artery from the orifice, left carotid-vertebral anastomosis	2
		Tortuosity resection with correction and plastic surgery of the left vertebral artery orifice	24
		Tortuosity resection in the V1 segment of the left vertebral artery	5
		Resection of the right vertebral artery, plastic surgery of the orifice, re-implantation into right subclavian artery	1
III. Arteriolysis	3	Arteriolysis, sympathectomy, arterioplasty of left VA and SCA	1
		Arteriolysis, sympathectomy of the V1 segment of the right vertebral artery	1
		Arteriolysis. Periarterial sympathectomy of the left vertebral artery	1
IV. X-ray-guided endovascular stenting	1	X-ray-guided endovascular stenting of the left vertebral artery orifice. Reconstruction of the arterial lumen.	1
V. Plastic surgery	1	Plastic surgery of the right vertebral artery orifice	1
Additional methods	2	Angioplasty, stenting of the right vertebral artery orifice	2
	1	Left scalenotomy.	1
	1	Left eversion carotid endarterectomy. Tortuosity resection with correction of the left vertebral artery	1
Total			100 % n = 50

identification of VBI symptoms and their changes. Persistence, reduction or absence of subjective symptoms, as well as objective neurological data were studied. In addition, the condition of anastomosis area and functional characteristics of blood flow through the brachiocephalic vessels were determined using instrumental methods. The clinical picture and treatment methods in each subgroup will be further discussed:

1. Anastomosis (n = 6).
2. Tortuosity resection (n = 35).
3. Reconstructive surgery on the V1 segment of the vertebral artery according to the type of combinations:
Type III. Arteriolytic
Type IV. Endovascular stenting
Type V. Plastic surgery
Additional methods

Results and Discussion

For the selection of the patients with VBI symptoms for surgical treatment, all 50 patients were examined according to a single developed algorithm. First, other diseases having similar to VBI clinical symptoms, were excluded. Then a topical diagnosis was established, i.e. the nature and localization of the damage to the arteries. CT scan angiography or CT contrast angiography was performed to assess the outflow pathways through the intracranial arteries – the 4th segment of the VA and the main artery [12–15]. The procedures of this study allowed us to determine the presence or absence of a tortuosity in the venous blood flow in the posterior type (absence of PCA), to determine the type of collateral compensation and to establish indications for a specific type of surgical treatment in all patients with VBI. In all patients with VBI symptoms and V1 segment of the VA involvement, a statistical analysis of blood flow parameters was performed before and after surgery.

At the same time, significant differences were determined in the reactivity index (RI) ($p < 0.05$) depending on the persistence or disappearance of VBI symptoms. In the group of patients after surgery, favourable outcomes, i.e. reduction or disappearance of VBI symptoms, were observed in those patients who demonstrated an increase in the reactivity index up to 0.3 or more (RI more than 30%) after surgery. Poor outcomes, i.e. deterioration or recurrence of VBI symptoms, were observed in the patients who had reactivity index lower than 0.3 (RI lower than 30%) after surgery. The data is presented in Figure 3.

To determine the VA reactivity and blood flow insufficiency, a specific method was used. The proposed method included color Doppler mapping of the VA in the supine position. Linear and volumetric blood flow rates were recorded for the V1 segment of the VA from the approach at the angle of the mandible, mean rate was calculated and a 30 second breath-holding test was performed. The VA reactivity index was calculated using the following formula:

$$RI = Y2 - VI / V2 * 100\%$$

Where IR – reactivity index

VI – mean blood flow rate before test

V2 – mean blood flow rate after test.

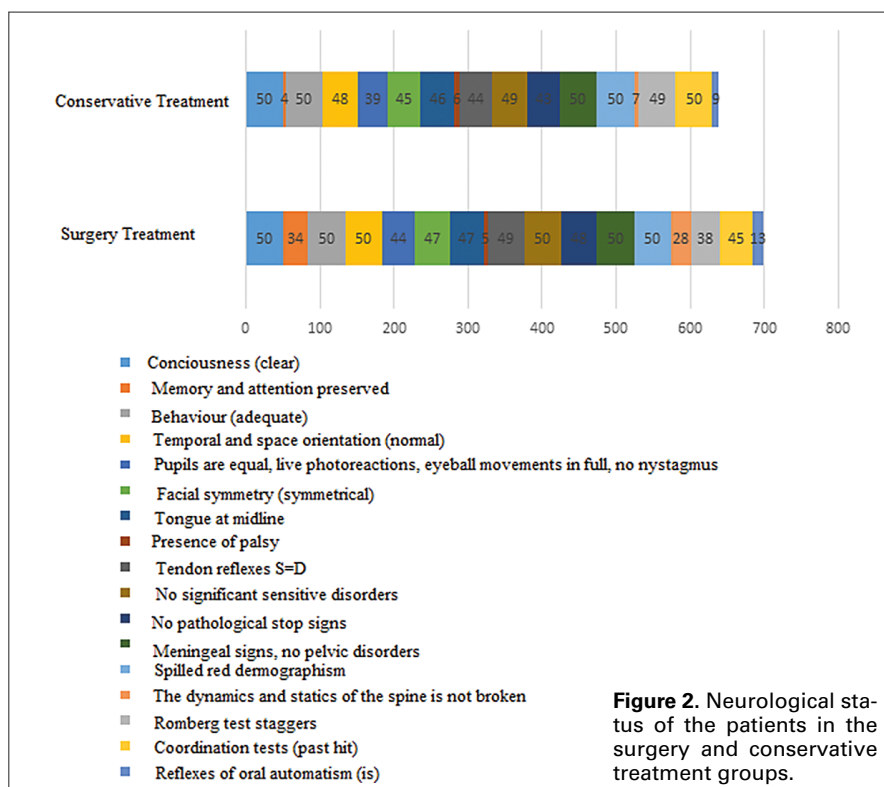


Figure 2. Neurological status of the patients in the surgery and conservative treatment groups.

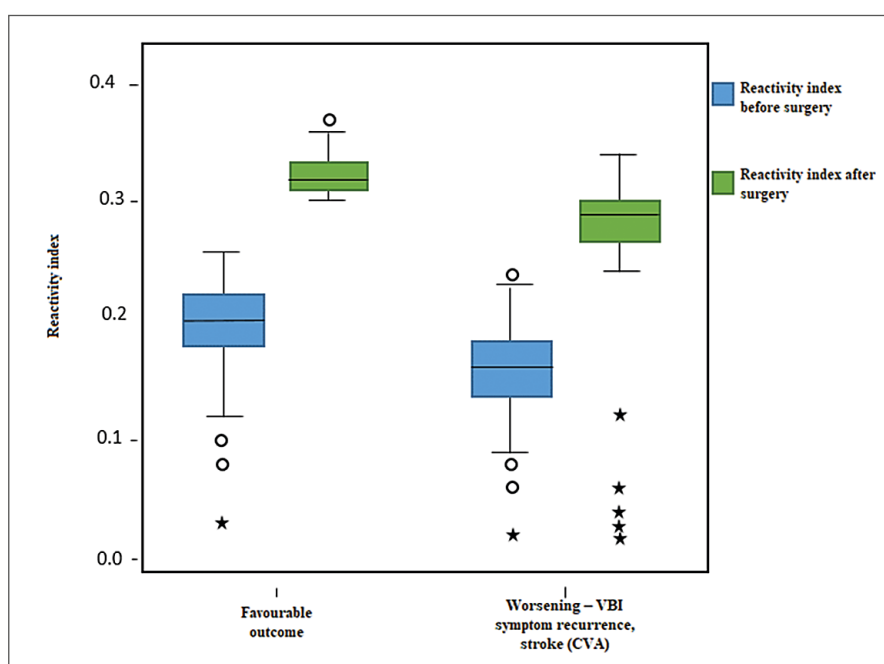


Figure 3. The VA reactivity index depending on VBI symptoms before and after surgery.

Table 3. Blood flow characterization in the V1 segment of VA depending on the baseline form of VBI

	DEP VBI 1	TIA VBS 2	CVA VBS 3	Control group (conservative treatment)
Age at the time of surgery	59.06 ± 8.28	69.12 ± 7.70	70.27 ± 7.60	76.12 ± 7.70
Duration from the onset of the disease to surgery	4.61 ± 2.97	4.80 ± 2.84	3.97 ± 2.27	–
Blood flow to VA, ml/min	62.13 ± 20.60	62.70 ± 22.18	63.13 ± 17.09	62.98 ± 29.11
Blood flow after VA, ml/min	117.79 ± 23.99	116.57 ± 17.54	115.92 ± 17.48	120.88 ± 23.54
Increased blood flow of VA, ml/min	54.56 ± 22.63	55.96 ± 19.73	52.80 ± 17.73	55.96 ± 19.73
Total blood flow for both VAs before surgery/treatment, ml/min	207.81 ± 22.33	210.16 ± 29.81	216.16 ± 23.37	220.11 ± 28.82
Total blood flow for both VAs after surgery/treatment, ml/min	262.76 ± 36.29	264.08 ± 42.62	271.36 ± 23.99	234.18 ± 14.32
Increased total blood flow for both VAs	54.96 ± 30.80	53.92 ± 36.21	55.20 ± 24.96	14.07 ± 28.87
Increased total blood flow for both VAs	59.79 ± 23.41	61.13 ± 25.75	56.19 ± 23.09	53.65 ± 25.65
Reactivity index before surgery/treatment	0.181 ± 0.043	0.171 ± 0.070	0.197 ± 0.038	0.198 ± 0.020
Reactivity index after surgery/treatment	0.298 ± 0.068	0.296 ± 0.080	0.314 ± 0.026	0.215 ± 0.082
Increased reactivity index	0.117 ± 0.051	0.125 ± 0.076	0.116 ± 0.042	0.017 ± 0.072

Table 4. Characterization of blood flow in the V1 segment of VA depending on the type of operation

Parameter	Transposition of VA to CCA n = 67 M ± SD	Anastomosis M ± SD	Tortuosity resection M ± SD	Reconstructive surgery M ± SD
Age at the time of surgery	60.45 ± 8.66	69.97 ± 7.33	76.46 ± 8.05	70.09 ± 6.94
Duration from the onset of the disease to surgery	4.73 ± 3.28	4.53 ± 2.73	4.50 ± 1.80	3.69 ± 1.99
Blood flow to VA, ml/min	65.08 ± 18.34	58.12 ± 19.10	75.11 ± 21.52	57.48 ± 15.83
Blood flow after VA, ml/min	120.83 ± 20.62	111.52 ± 18.38	118.71 ± 24.63	113.95 ± 17.21
Increased blood flow along VA, ml/min	55.18 ± 23.42	52.14 ± 16.38	46.29 ± 18.19	56.48 ± 17.30
Total blood flow for both VAs before surgery, ml/min	214.27 ± 22.59	209.35 ± 25.63	212.96 ± 26.24	211.49 ± 24.24
Total blood flow for both VAs after surgery, ml/min	271.33 ± 26.23	252.74 ± 52.29	271.14 ± 30.37	268.91 ± 20.25
Increased total blood flow for both VAs	59.26 ± 23.20	57.00 ± 21.46	58.18 ± 27.29	57.42 ± 23.43

The VA was examined from the opposite side and the reactivity index was calculated; the volumetric blood flow rates for both VAs were summed. Results with similar values of the reactivity index were obtained in the patients during distributions to the groups depending on the baseline form of VBI (Tab. 3). To control the results obtained, the data from the conservative treatment group is used, 50 patients who received pharmacotherapy during the observation period and were not operated on.

An increase in the reactivity index of more than 0.3 (RI over 30%) was also observed in most patients after all types of operations on the V1 segment of the VA, while the type of operation performed did not affect this change (Tab. 4).

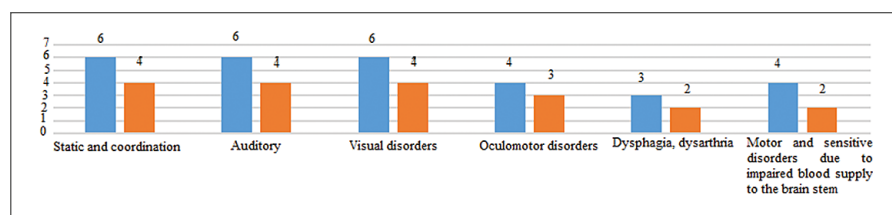
When analyzing the volumetric blood flow rates, it was observed that among the operated patients, a decrease in the VBI clinic was observed in patients with an increase in the total volumetric

blood rate in VA more than 250 ml/min ($p < 0.05$). This circumstance has been identified in most patients with various forms of VBI. An increase in total volumetric blood flow of more than 250 ml/min was observed in most patients after various types of operations on 1st segment of VA. Favorable outcomes consisting in a decrease or disappearance of VBI symptoms were observed in most patients with an increase in total volumetric blood flow by VA of 250 ml/min or more, and unfavorable outcomes were a deterioration or return of VBI symptoms, in patients with a total volumetric blood flow after VA of less than 250 ml/min and in all patients of the control group.

Surgery outcomes in the anastomosis group in the patients with vertebral-basilar insufficiency

Treatment outcomes in the patients of subgroup I were evaluated 10 days, 1 year, 3 years after surgery and later. Follow-up examinations included a consultation with a neurologist and triplex ultrasound mapping of the brachiocephalic arteries. Improvements after surgery were achieved in 4 (83.3%) patients of the total number of patients in subgroup I. Changes in clinical symptoms are presented in Figure 4.

The most persistent were auditory disorders. Despite the improvement in the

**Figure 4.** Clinical symptoms of VBI in patients of subgroup I ($n = 6$, $p < 0.05$)

form of a subjective decrease in the severity of tinnitus, impaired auditory acuity or impaired speech intelligibility. The mean score on the Hofferberth scale after surgery decreased from 15.2 ± 4.21 to 11.6 ± 2.56 ($p < 0.05$). Changes in the severity of VBI symptoms in points are presented in Table 5.

One year after “Anastomosis” surgery, clinical improvements persisted in 4 (83.3%) patients. Three years after surgery, clinical improvements were observed 2 (33.3%) patients only. Depending on the non-tortuosity of the posterior venous blood flow, improvements after surgery were not similar in different groups of patients. So, improvements after surgery on day 10 with a decrease in VBI symptoms was observed in 3 (75%) patients in group I.A (non-tortuous venous blood flow) and in 1 (50%) patient in the group I.B (tortuous venous blood flow). The effects of non-tortuosity of the posterior venous blood flow on the efficacy of “Anastomosis” surgery were statistically significant in the patients with VBI symptoms. Treatment outcomes were significantly better in the patients with non-tortuous venous blood flow ($\text{sig} < 0.001$) (Fig. 5).

In addition, the patients with a history of hypertension and the disease of more than 5 years had significantly worse outcomes than the patients without hypertension or history of the disease less than 5 years. To study the combined effects of various risk factors on the treatment outcomes 3 years after surgery, various multidimensional methods were used. First, a model of multiple logistic regression with step-by-step inclusion of predictors was built [16, 17].

The analyzed factors included: age at the time of surgery, disease duration from onset to surgery, type of “Anastomosis” surgery, VBI clinical form, non-tortuous venous blood flow, presence of hypertension, diabetes mellitus and rhythm disturbances. The characteristics of the risk factors for clinical deterioration 3 years after surgery using multivariate logistic regression are presented in Table 6. It should be noted that the chance of clinical deterioration is 13-fold higher in the patients from group I.B, compared to the patients from group I.A ($p < 0.001$).

Among other risk factors, a history of hypertension for more than 5 years increases the risk of clinical deterioration 2.67-fold ($p < 0.05$); a history of diabetes mellitus for more than 3 years increases the risk more than 26-fold ($p < 0.001$). According to the results of this study, the factors that affect the anastomosis outcomes in the patients with VBI with

statistical significance, are the closure of the posterior venous blood flow, a history of CVA in the VBS, a history of hypertension lasting more than 5 years and diabetes mellitus lasting

Table 5. Change in the severity of VBI symptoms after “anastomosis” surgery

Severity	Hofferberth average point			
	Before operation	After 10 days	After 1 year	After 3 years
Mild	4.83	1.17	2.21	2.19
Moderate	15.4	11.3	12.1	12.4
Severe	25.3	18.5	20.2	20.4

Table 6. Characterization of risk factors for deterioration during the 3-year observation period by multivariate logistic regression.

Model predictor (risk factor)	Predictor grades	Odds ratio (95% CI)	P
Untwisted venous blood flow	Group 1.A. (closed VBF) – ref	1	–
	Group 1.B (open VBF)	13.43 (5.70–31.66)	< 0.001
Hypertension	Hypertension period up to 5 years – ref	1	–
	No hypertension	0.14 (0.01–1.34)	0.088
	Hypertension period more than 5 years	2.67 (1.42–5.02)	0.002
Diabetes mellitus	No DM	1	–
	DM up to 3 years or tablets	1.73 (0.91–3.26)	0.092
	DM more than 3 years or insulin	26.44 (6.67–104.90)	< 0.001
Rhythm disorders	No rhythm disorders – ref	1	–
	Rhythm disorders	0.54 (0.05–1.78)	0.076

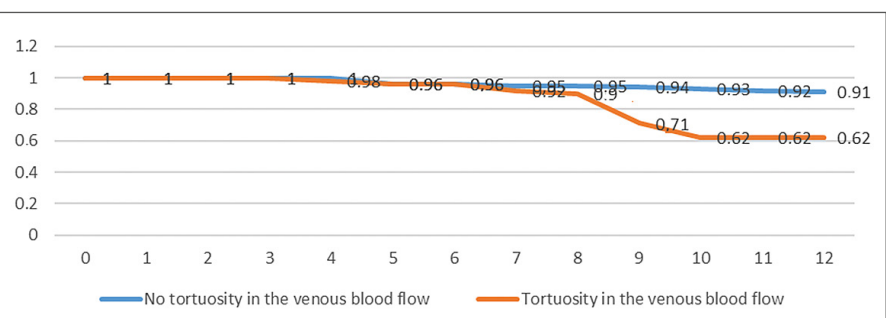


Figure 5. Cumulative survival curves without clinical deterioration in the patients following “Anastomosis” in groups I.B and I.A

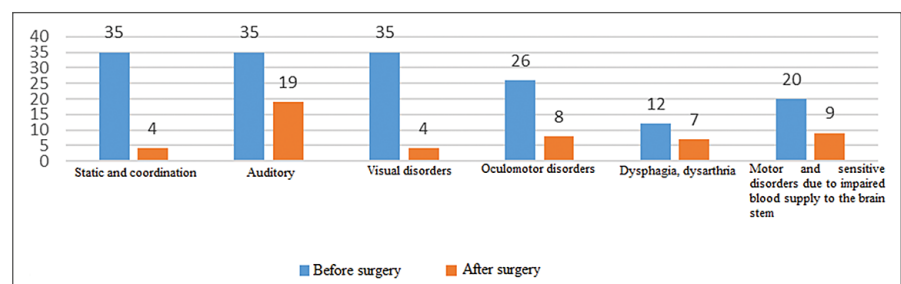


Figure 6. Changes in clinical symptoms in the patients from subgroup II after surgery on the V1 segment of the VA

more than 3 years, and administration of insulin. At the same time, rhythm disturbance does not have statistically significant effects on surgery outcomes in the patients with VBI symptoms.

Tortuosity resection results

In the early postoperative period, clinical improvements were observed in 32 (91.4%) patients in subgroup II. Changes in the clinical symptoms in the patients from subgroup II after surgery on the V1 segment of the VA are presented in Figure 6.

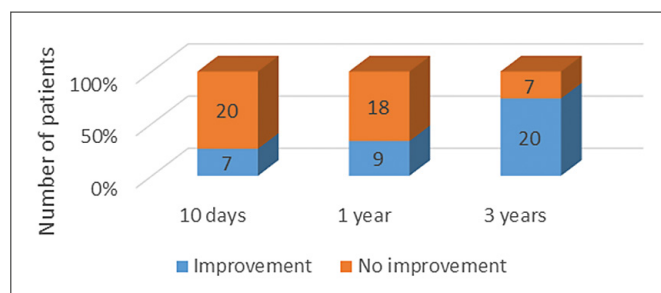


Figure 7. Treatment outcomes in the patients from group IIA.1 (tortuosity resection with correction) and IIA.2 (vertebral arteriotomy from the orifice, carotid-vertebral anastomosis)

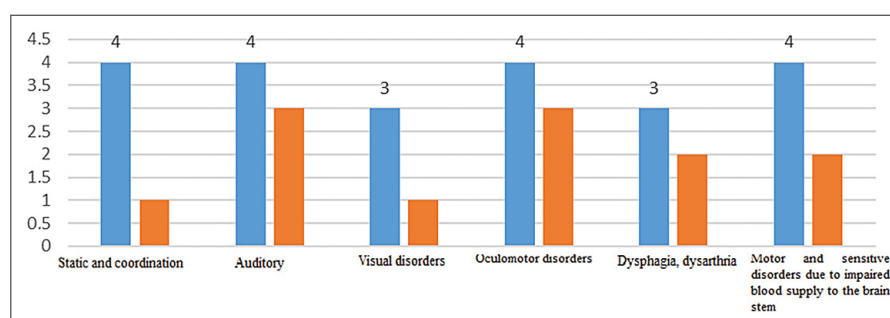


Figure 8. Changes in the clinical symptoms of VBI in the patients from the "Additional operations" group.

Table 7. Statistical indicators of clinical improvement after operations on the V1 segment of VA

		II.B.1 and II.A.2		II.B.1 and II.A.1		II.A.2 and II. A.1	
		chi ²	p	chi ²	p	chi ²	p
10 days	Improvement	0.00	0.946	53.0	< 0.001	214.9	< 0.001
1 year	Improvement	3.2	0.072	66.1	< 0.001	178.8	< 0.001
3 years	Improvement	24.8	< 0.001	61.7	< 0.001	305.1	< 0.001

The mean score on the Hofferberth scale (1990) in the early postoperative period decreased from 18.7 ± 5.14 to 3.1 ± 2.17 ($p < 0.05$). In group IIA.1 (tortuosity resection with correction), clinical improvements were achieved only in 1 patient during the early postoperative period. During the follow-up period of 3 years, another 2 patients reported recurrence of the symptoms. The outcomes of the patients from group IIA.1 (tortuosity resection with correction) are presented in Figure 7.

In group IIA.2 (vertebral arteriotomy from the orifice, carotid-vertebral anastomosis), the patients showed good immediate outcomes. Clinical improvements were observed in 22 patients. A one-year follow-up showed 3 patients with thrombosis in the reconstruction area with symptom recurrence, but without CVA. Another 3 patients demonstrated recurrences of VBI symptoms. During follow-up periods of up to 3 years, another 7 patients reported recurrences of VBI symptoms, but without pathologies in the reconstruction area and no restenosis.

In the patients of group II.B.1 (resection of the V1 segment of the VA from the orifice, carotid-vertebral anastomosis, $n = 3$), 100% angiographic and clinical successes were observed in the early postoperative period and one-year follow-up. However, after 3 years of follow-up, 1 patient had restenosis in the stent with symptom recurrence. Therefore, clinical improvements persisted in 66.6% of patients only after 3 years of follow-up.

The statistical analysis of the clinical outcomes of surgery after 3 years of follow-up and their comparison showed that the clinical outcomes in the patients of group II.A.1 (tortuosity resection with correction) were significantly worse than the outcomes in the patients in groups II.A.2 and II.B.1 (vertebral arteriotomy from the orifice, right and left carotid-vertebral anastomosis). The comparison of the outcomes in groups II.A.2 and II.B.1 (vertebral arteriotomy from the orifice, right and left carotid-vertebral anastomosis) showed no statistically significant differences after 1-year follow-up, but after 3 years of follow-up, group II.A.2 (vertebral arteriotomy from the orifice, left carotid-vertebral anastomosis) showed a statistically significantly greater number of clinical improve-

Table 8. Comparative evaluation of the results of surgery methods

		Angioplasty, stenting of the right vertebral artery orifice		Left scalenotomy		Left eversion carotid endarterectomy. Tortuosity resection with correction of the left vertebral artery		chi ²	p	p FEM (Fisher's exact method)
		Absolute value (quantity)	Ratio to 1, in %	Absolute value (quantity)	Ratio to 1, in %	Absolute value (quantity)	Ratio to 1, in %			
10 days	Improvement	1	100%	1	100%	2	100%	2.265	0.132	0.098
	No improvement	0		0		0				

Table 9. Comparative evaluation of the results of the methods of operations III on the V1 segment of VA

		Group III.A		Group III.B		Group III.C		chi ²	p	p TMΦ
		Absolute value (quantity)	Ratio to 1, in %	Absolute value (quantity)	Ratio to 1, in %	Absolute value (quantity)	Ratio to 1, in %			
10 days	Improvement	3	100%	1	100%	1	100%	2.265	0.132	0.098
	No improvement	0		0		0				
1 year	Improvement	2	66.6%	1	100%	1	100%	1.212	0.271	0.217
	No improvement	1	33.3%	0		0				
3 years	Improvement	2	66.6%	1	100%	0	100%	0.587	0.443	0.364
	No improvement	1	33.3%	0		1	100%			

ments compared to group II.B.1 (right vertebral arteriotomy from the orifice, carotid-vertebral anastomosis). Statistical calculations are presented in Table 7.

The analysis of the VA surgery outcomes was performed in two stages. First, the factors affecting the 3-year outcomes were analyzed, then the factors for a longer follow-up period. A separate analysis of open surgeries only identified the following risk factors:

- Age at the time of surgery: each year increases the risk of complications 1.06-fold (95% CI: 1.01–1.10), and every 5 years – 1.31-fold (95% CI: 1.04–1.65)
- VA lesion: the risk of complications is 2-fold lower in subtotal stenosis compared to occlusion, OR = 0.47 (95% CI: 0.22–1.00).

Therefore, after the study, clinical improvements were achieved after 3 years of follow-up in 22 (81.5%) patients from subgroup II with pathologies of the V1 segment of the VA and VBI symptoms. We shall also discuss the treatment outcomes in the “Additional operations” group of patients. Despite favourable outcomes obtained, a long-term follow-up is not possible due to the deaths of the patients (mean age in this group of patients exceeded 82 years) (Tab. 8, Fig. 8).

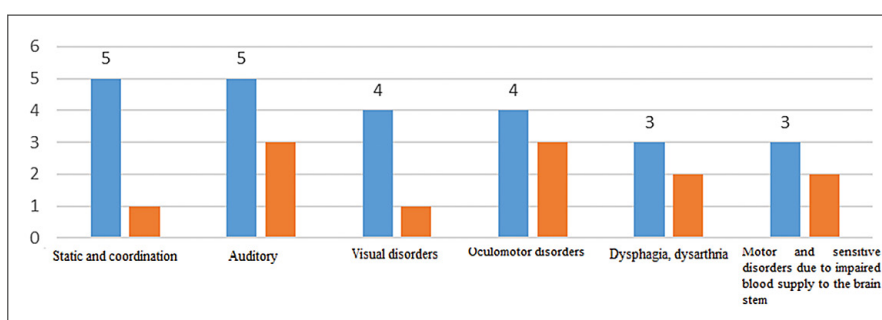
Overall Outcomes

In the early postoperative period, clinical improvements were achieved in 5 (100%) patients of subgroup III. The most persistent were auditory disorders. Even with a subjective decrease in the severity of tinnitus, a decrease in auditory acuity or impaired speech intelligibility persisted in some patients. The mean score on the Hofferberth scale in the early postoperative period decreased from 20.8 ± 3.19 to 3.7 ± 1.47 ($p < 0.05$).

Differences in the changes in the scores in groups III.A, III.B and III.C were not statistically significant ($p > 0.05$). Comparison of the VA reconstructive surgery outcomes are presented in Table 9.

The analysis of the risk factors for adverse clinical events in patients is presented in Table 10.

The exponential regression coefficients, interpreted as odds ratios, show that the risks of an unfavorable outcomes increased

**Figure 9.** Changes in clinical symptoms of VBI in the patients of subgroup III after surgery on the V1 segment of the VA.

after 3 years of follow-up after reconstructive operations in group III. All other factors reduced the risks of non-improvement (where the OR is less than 1). The forecast quality at the cut-off point of 0.3: sensitivity – 70.7%, specificity – 85.3%. Therefore, of 5 patients from subgroup III, persistent clinical improvements in the early postoperative period were achieved in 100% of patients, which persisted after 1 year of follow-up in 80% of patients, and after 3 years of follow-up in 40% of patients. Of note, these patients did not experience any clinical improvement before surgery after a long course of pharmacotherapy followed-up by a neurologist.

In the patients from the Conservative Treatment control group ($n = 50$), clinical improvement was observed in 40%. The follow-up period was 3–5 years. In 2 patients, restenosis of the VA segment was observed 3 years later. During dynamic neurological examinations, a slight clinical improvement was observed in all patients, manifested in a decrease or disappear-

Table 10. Characterization of risk factors for deterioration during the 3-year observation period for operations III on the V1 segment of VA

Model Predictors	Odds ratio (95% CI)	p
Total blood flow for both VAs before surgery, ml/min	0.97 (0.95–0.99)	0.008
Reactivity index before surgery	0.13 (0.04–0.46)	0.001
Operation performed		
Subgroup III.A.1 (Arteriolytic)	1	–
Subgroup III.A.2 (X-ray-guided endovascular stenting of orifice)	7.25 (1.56–33.76)	0.012
Subgroup III.A.3 (Plastic surgery)	0.73 (0.15–3.42)	0.686

ance of static and coordination, auditory and visual disorders. During dynamic neurological examinations, a persistent clinical improvement was observed in 2 patients, which lasted for more than 3 years.

Overall results of surgical treatment in the patients with tortuosity of the vertebral artery in the V1 segment

Using a developed algorithm for the selection of patients for surgery and performing interventions in 50 out of 100 patients with VBI symptoms, who received ineffective pharmacotherapy for 6 months or more, we achieved clinical improvements after surgery in 80% of patients. Clinical improvements persisted in 75% of patients after 1 year of follow-up, and in 68% of patients after 3 years of follow-up. The analysis of long-term results shows favourable clinical outcomes after reconstructive surgery in the patients with VBI symptoms. The long-term favourable outcomes of pharmacotherapy do not reach 40%.

Conclusions

1.) Along with traditional diagnostic methods necessary to clarify the strategy of surgical treatment (Doppler ultrasonography, contrast-enhanced multi-spiral computed tomography), the proposed method for determination of the VA reactivity and blood flow insufficiency in the VBS is a key method for the selection and prediction of the clinical outcomes of surgery on the VBS arteries. Cerebral angiography is recommended in all patients before surgery on the VBS arteries, in order to determine the state of the intracranial part of the vertebral and main arteries, as outflow paths, and to determine collateral compensation in the VBS.

2.) An isolated carotid endarterectomy in patients with vertebral-basilar insufficiency results in clinical improvements in most patients. In patients with a long history of diabetes mellitus and hypertension, this intervention does not lead to clinical improvement.

3.) The reconstruction of the V1 segment of the vertebral artery is clinically justified. This surgical transposition results in the restoration of physiological main blood flow and the best early and long-term outcomes. During this intervention, it is possible to perform endarterectomy from the orifice of the vertebral and internal thoracic arteries.

4.) Reconstructive techniques for the V1 segment of the VA show better long-term clinical results. The use of tortuosity resection of the V1 segment of the VA is most effective in the early postoperative period and is indicated in patients with multiple lesions of the arteries as the first stage to increase the resistance of the brain to ischemia in subsequent reconstructive interventions.

5.) The use of conservative treatment in patients with concomitant lesions of the VBS is possible. Early outcomes are satisfactory.

Conflict of Interest

The authors confirm, that they have no conflicts of interest to disclose.

References

1. Caplan LR, Amarenco P, Rosengart A. Embolism from vertebral artery origin occlusive disease. *Neurology* 1992; 42: 1505–15.
2. Crawley F, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2000; 2: CD 000516.
3. Fields WA, Lemak NA. Joint study of extracranial arterial occlusion. VII. Subclavian steal a review of 168 cases. *JAMA* 1972; 222: 1139–43.
4. Gailloud P, Hillis A, Perler B, et al. Vertebrobasilar stroke as a late complication of a Blalock-Taussig shunt. *Ann Neurol* 2002; 52: 231–4.
5. Grundy PL, Hons BM, Germon TJ, et al. Transpedicular approaches to cervical uncovertebral osteophytes causing radiculopathy. *Neurosurgery* 2000; 93: 21–7.
6. He Y, Bai W, Li T, et al. Perioperative complications of recanalization and stenting for symptomatic nonacute vertebral-basilar artery occlusion. *Ann Vasc Surg* 2014; 28: 386–93.
7. Huttli K, Nemes B, Simonffy A, et al. Angioplasty of the innominate artery in 89 patients: experience over 19 years. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002; 25: 109–14.
8. Jenkins JS, White CJ, Ramee SR, et al. Vertebral artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 4: 1–5.
9. Jithoo R, Nadvi SS, Robbs JV. Vertebral artery embolism post subclavian artery injury with occipital lobe infarction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 85–6.
10. Khalil A, Nashef SA. An alternative surgical approach to subclavian and innominate stenosis: a case series. *J Cardiothorac Surg* 2010; 5: 73.
11. Xu G, Fan X, Ma M. Reconfiguration of the carotid artery after angioplasty and stenting: a case report and review of the literature. *Intervent Neurol* 2015; 4: 38–42.
12. Karabaev ISH, Svistov DV, Kandyba DV, et al. Surgical treatment of occlusal stenotic lesions of the arteries of the brain. In: Collection of lectures on current issues of neurosurgery. ELBI-SPb St. Petersburg 2008; 192–278.
13. Kim EA. Clinic, diagnosis and surgical treatment of pathological deformities of the main arteries of the head. Research Institute of Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Moscow, 2016; 36.
14. Kryuchkov VV, Rakhadilov EM, Karavaev VS. Features of the treatment of cervico-occipital injury. *Bulletin of the Kazakh National Medical University* 2015; 1: 276–8.
15. Kudryavtseva AS. Differential diagnosis of vestibular disorders in patients with a preliminary diagnosis of chronic cerebrovascular insufficiency in the vertebral-basilar pool or autonomic dysfunction syndrome. First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov St. Petersburg 2018; 105.
16. Mudryakova MV. Long-term results of treatment of patients with atherosclerotic occlusion of the internal carotid artery. Volga Research Nizhny Novgorod, Medical University 2018; 110.
17. Novikov YuV, Staroverov IN, Grachev SA. Experience in the surgical prevention of ischemic stroke in the vertebrobasilar system. *Ang Vasc Surg* 2016; 22: 263–5.

Grazer Gerinnungstage

16. Sailersymposium für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin mit Workshops

24. und 25. Juni 2021

Seminarzentrum des LKH Universitätsklinikums Graz

Geburtshilfe und Gerinnung – Update VTE-Prophylaxe und -Management in der Schwangerschaft

K. Gütl

Prävention, Diagnostik und Therapie der venösen Thromboembolie (VTE) in der Schwangerschaft sowie auch im Postpartum stellen eine Herausforderung im klinischen Alltag dar und erfordern die enge Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen, um ein optimales Management gewährleisten zu können. Das VTE-Risiko gilt in der Schwangerschaft um ein Vielfaches erhöht, das höchste Risiko wird jedoch der postpartalen Periode nach einer Entbindung mittels Sectio zugeschrieben. Wenn auch das absolute Risiko als gering angesehen werden kann, so zählt die Schwangerschafts-assoziierte VTE dennoch zu den führenden maternalen Todesursachen. Als Risikofaktoren für die Entstehung einer VTE in diesem speziellen Patientinnengut gelten mitunter bereits stattgehabte thromboembolische Ereignisse sowie das Vorhandensein von Thrombophilien.

Die Indikation zur VTE-Prophylaxe in der Schwangerschaft kann einerseits im Sinne einer Primärprävention oder andererseits auch als Rezidivprophylaxe erfolgen. Grundsätzlich ist zu bedenken, dass der Einsatz sämtlicher etablierter oraler Antikoagulanzen einschließlich der Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sowie insbesondere auch der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) in der Schwangerschaft nicht zulässig ist. Demzufolge wird bei schwangeren Patientinnen die Antikoagulation in parenteraler Form mit Heparinen bewerkstelligt. In den meisten Fällen kommen hierbei niedermolekulare Heparine (NMH) in subkutaner Verabreichungsform zum Einsatz, in Sonderfällen kann jedoch auch eine intravenöse Antikoagulation mit unfractioniertem Heparin (UFH) erforderlich sein. In der VTE-Primärprävention in der Schwangerschaft spielt das Vorliegen von Thrombophilien eine wichtige Rolle. In Abhängigkeit des Schweregrades der Thrombophilie sowie der Familienanamnese kann eine variable Antikoagulationsdauer (isoliert postpartal versus ante- und postpartal) erforderlich sein. Exakte und insbesondere einheitliche Empfehlungen zu Indikationsstellungen, Dosierungsschemata und Antikoagulationsdauer sind in den führenden Leitlinien nicht vorliegend. Eine praktikable Entscheidungshilfe zur VTE-Prophylaxe in der Schwangerschaft bei bekannter Thrombophilie bietet eine ASH-Leitlinie aus dem Jahr 2018 [1].

Die Diagnostik der Pulmonalarterienembolie (PAE) in der Schwangerschaft gilt als herausfordernd. Dies ist begründet auf

der unspezifischen Symptomatik sowie der eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten. Beschwerden wie Tachykardie, Beinschwellung und Dyspnoe können zwar als hinweisend für ein VTE-Ereignis angesehen werden, allerdings können selbige Symptome auch durch physiologische Schwangerschafts-assoziierte Veränderungen bedingt sein. Weiters ist bei schwangeren Patientinnen in der überwiegenden Anzahl eine physiologische D-Dimer-Erhöhung existent. Aufgrund der Sorge bezüglich einer möglichen Strahlenbelastung für den Fötus sowie auch für die mütterliche Brust wird der Zugang zur bildgebenden Diagnostik mittels CT-Angiographie oder Ventilations-Perfusions-Szintigraphie im klinischen Alltag oftmals stark eingeschränkt. Demzufolge gelten etablierte Abklärungsalgorithmen bestehend aus klinischer Vortestwahrscheinlichkeit, D-Dimer-Bestimmung, Beinvenensonographie und Bildgebung der Pulmonalarterien für schwangere Patientinnen generell als ungeeignet. Die Empfehlungen zur Abklärung eines Verdachts auf PAE in der Schwangerschaft können im internationalen Vergleich als inkongruent beschrieben werden. Im Jahr 2019 wurde der Schwangerschafts-adaptierte YEARS-Algorithmus veröffentlicht, unter dessen Anwendung anhand eines adaptierten D-Dimer-Cut-Offs in Kombination mit gewissen klinischen Parametern die Anzahl der erforderlichen CT-Untersuchungen signifikant reduziert werden kann, ohne dadurch an Sensitivität bezüglich des Erkennens von erkrankten Frauen einzubüßen [2]. Einen Abklärungsalgorithmus bei PAE-Verdacht in der Schwangerschaft bietet auch die Leitlinie der europäischen kardiologischen Gesellschaft (ESC) zu Diagnostik und Management der akuten PAE [3].

Zur Therapie der akuten VTE in der Schwangerschaft sowie zur therapeutischen Rezidivprophylaxe insbesondere bei vorbestehender oraler Antikoagulation vor Eintreten der Schwangerschaft kommen vordergründig NMH-Präparate zum Einsatz. Die Empfehlungen für ein regelmäßiges Monitoring der Anti-Faktor-Xa-Aktivität während der Schwangerschaft sowie im Postpartum sind in Anlehnung an aktuell führende Leitlinien insgesamt als restriktiv zu werten, die Dosisfindung soll sich primär am Ausgangsgewicht der Patientinnen zum Zeitpunkt des Eintretens der Schwangerschaft orientieren. Die Rolle von UFH in diesem Patientinnengut ist abnehmend und bleibt Sonderfällen wie schweren Ereignissen mit hämodynamischer Affektion sowie der Peripartalperiode vorbehalten. In Abhän-

gigkeit von der Indikationsstellung zur Antikoagulation sowie vom Geburtsmodus (natürliche Geburt oder Sectio) müssen Antikoagulanzen in klar definierten Intervallen pausiert und postpartal wieder eingeleitet werden. Zu bedenken ist auch der eingeschränkte Zugang zur rückenmarksnahen Anästhesie unter bestehender Antikoagulation. Um Komplikationen zu vermeiden, müssen Absetzintervalle der Antikoagulanzen strikt befolgt werden. Empfehlungen hierzu werden unter anderem sowohl durch die ESC [3] als auch die ASH [1] angegeben.

Literatur:

1. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018; 2: 3317–59.

2. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, et al. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2019; 380: 1139–49.

3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543–603.

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Katharina Gütl
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15
A-8036 Graz
E-Mail: katharina.guetl@medunigraz.at

Arterielle Thrombosen bei Malignompatienten – Pathophysiologie und Prognose

F. Moik

Patienten mit Krebserkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse. Im Vergleich zum mittlerweile gut charakterisierten Zusammenhang zwischen Krebs und venösen Thromboembolien war bis vor Kurzem weniger über thrombotische Komplikationen im arteriellen System bekannt. Rezente Daten zeigen nun ein relevantes Risiko für Krebspatienten, eine arterielle Thrombose, also einen Myokardinfarkt, einen ischämischen Insult oder einen akuten peripheren arteriellen Verschluss, zu erleiden. In einer groß angelegten prospektiven Kohortenstudie (n = 1880) betrug das Risiko für eine arterielle Thrombose unter einer Krebserkrankung nach einem Jahr 1,7 % und nach zwei Jahren 2,6 %, mit dem höchsten Risiko für Patienten mit Krebserkrankungen der Lunge und Niere und dem niedrigsten Risiko bei Brustkrebspatientinnen [1]. Weiters konnte in einer rezenten Analyse österreichischer Versicherungsdaten ein altersstratifiziert 7-fach erhöhtes Risiko für arterielle Thrombosen bei Patienten mit Krebs im Vergleich zur restlichen Bevölkerung gezeigt werden [2].

Dieses erhöhte Risiko für arterielle Thrombosen unter einer Krebserkrankung kann durch mehrere Aspekte erklärt werden. Zunächst beeinflussen gemeinsame Risikofaktoren für kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen wie höheres Alter, individueller Lebensstil, Rauchen und zugrunde liegende Komorbiditäten die beobachtete Ko-Prävalenz. Darüber hinaus gibt es Hinweise für eine kausale Rolle verschiedener Aspekte der Krebserkrankungen selbst, die das arteriell-thrombotische Risiko beeinflussen können. Beispielsweise scheinen spezielle antineoplastische Therapien wie Radiotherapie, Platin-basierte Chemotherapie und zielgerichtete Anti-Angiogenese-Therapien das Risiko für arterielle Thrombosen zu erhöhen. Weiters scheint es plausibel, dass Tumorerkrankungen selbst durch ihren bekannten Zusammenhang mit einer generalisierten Blutgerinnungsaktivierung, Endothelzell- und Plättchen-Aktivierung und systemischer Inflammation kausal das arterielle thrombotische Risiko beeinflussen.

Arterielle Thrombosen unter einer Krebserkrankung haben einen starken negativen Einfluss auf Mortalität und Morbidität

der Patienten. Zum einen sind arterielle Thrombosen bei Krebs mit einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens assoziiert, gekennzeichnet durch ein 3-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko nach der Diagnose eines arteriellen thrombotischen Events [1, 3]. Zum anderen scheint neben der Langzeitprognose auch die unmittelbare Prognose arterieller Events von einer zugrunde liegenden Tumorerkrankung negativ beeinflusst zu werden, gekennzeichnet durch eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit nach Myokardinfarkten bei Patienten mit zugrunde liegender Krebserkrankung [4]. Weiters konnte gezeigt werden, dass Myokardinfarkte unter einer Krebserkrankung mit einem erhöhten Risiko für schwere Blutungen, Re-Infarkten, Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität im Vergleich zu Patienten ohne Krebs einhergehen [5]. Zusätzlich führen arterielle Thrombosen bei Patienten mit Krebs zu teils langwierigen Verzögerungen und sogar Abbrüchen onkologischer Therapien [6].

Gerade im Hinblick auf verbesserte Behandlungsmöglichkeiten und längere Überlebenszeiten bei Patienten mit Krebs gewinnen die bessere Charakterisierung und potentielle Prävention kardiovaskulärer Komplikationen unter einer Krebserkrankung stark an Bedeutung. In einem multidisziplinären Behandlungsansatz sollten Patienten mit Krebs einer Evaluation des zugrunde liegenden kardiovaskulären Risikos unterzogen werden. Zukünftige Forschungsansätze zur Identifikation spezifischer Hochrisiko-Populationen basierend auf klinischen Risikofaktoren oder Biomarkern könnten zur Prävention arterieller Thrombosen unter Krebserkrankungen beitragen und damit potenziell zu einer verbesserten Patientenversorgung führen.

Literatur:

1. Grilz E, Königsbrügge O, Posch F, et al. Frequency, risk factors, and impact on mortality of arterial thromboembolism in patients with cancer. *Haematologica* 2018; 103: 1549–56.

2. Grilz E, Posch F, Nopp S, et al. Relative risk of arterial and venous thromboembolism in persons with cancer vs. persons without cancer – a nationwide analysis. *Eur Heart J* 2021; E-pub ahead of print.

3. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, et al. Arterial thromboembolism in cancer patients: A Danish population-based cohort study. *J Am Coll Cardiol CardioOnc* 2021; E-pub ahead of print.

4. Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, et al. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur Heart J* 2020; 41: 2183–93.

5. Velders Matthijs A, Hagström E, James Stefan K. Temporal trends in the prevalence of cancer and its impact on outcome in patients with first myocardial infarction: A nationwide study. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e014383.

6. Moik F, Chan W-SE, Wiedemann S, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood* 2021; 137: 1669–78.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. univ. Florian Moik

Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin I

*Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie
Spitalgasse 23*

A-1090 Wien

E-Mail: florian.moik@meduniwien.ac.at

Guideline-Update zur VTE-Prophylaxe und Therapie bei onkologischen Patienten

V. Muster

Das Forschungsfeld der tumorassoziierten Thrombosen erlebte in den vergangenen 15 Jahren einen immensen Wissenszugewinn, der sich nunmehr auch in aktuellen Guidelines widerspiegelt. Durch die Etablierung der Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAKs) im Bereich der tumorassoziierten Thrombosen finden sich diese nicht nur in der Therapieempfehlung, sondern auch in den Empfehlungen betreffend der Prophylaxe. Durch die differenziertere Datenlage zu den jeweiligen Tumorentitäten ist und bleibt es unerlässlich, eine individuelle Therapie, je nach Risikoprofil, für jeden Patienten zu initiieren. Hierzu ist es notwendig, die Patienten in Risikogruppen mit einem niedrigen, moderaten oder hohen Risiko für eine tumorassoziierte Thrombose anhand von validierten Scores (z. B. Khorana-Score) einzuteilen und dies mit der klinischen Erfahrung zu komplementieren.

Jedoch sollte auch bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine tumorassoziierte Thrombose und gleichzeitig bestehendem hohen Blutungsrisiko, eine Thromboseprophylaxe nur mit Vorsicht angewendet werden.

In den aktuellen Guidelines der American Society of Hematology (ASH) wird bei ambulant betreuten Tumorpatienten und niedrigem Thromboserisiko keine Thromboseprophylaxe empfohlen. Bei Patienten mit einem moderaten Thromboserisiko wird eine Thromboseprophylaxe mit Apixaban oder Rivaroxaban oder keine Thromboseprophylaxe empfohlen. Eine Thromboseprophylaxe mit entweder Apixaban oder Rivaroxaban oder niedermolekularem Heparin (NMH) wird von Seiten der ASH für Patienten mit einem hohen Thromboserisiko empfohlen.

Bei der Therapie der tumorassoziierten Thrombose wird von der ASH zur initialen Therapie (innerhalb der ersten Woche)

eine Therapie mit NMH, Apixaban oder Rivaroxaban empfohlen. Für eine kurzzeitige Therapie (3–6 Monate) wird entweder Edoxaban, Apixaban oder Rivaroxaban empfohlen. Sollte eine NOAK-Therapie nicht verfügbar sein oder Kontraindikationen dafür bestehen, wird stattdessen eine Therapie mit NMH empfohlen.

Im Bereich der längerfristigen Therapie (über 6 Monate) einer tumorassoziierten Thrombose wird entweder ein NOAK oder NMH von Seiten der ASH empfohlen. Allgemein gilt es bei der Therapie wie auch bei der Prophylaxe der tumorassoziierten Thrombose zu beachten, dass NOAKs ein erhöhtes gastrointestinales Blutungsrisiko bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren aufweisen und daher in dieser Patientengruppe nur achtsam angewendet werden sollten. Darüber hinaus ist auf Medikamenteninteraktionen vor der Initiierung einer Therapie mit einem NOAK zu achten. Bei Patienten mit einer tumorassoziierten Thrombose und einer Heparin-induzierten Thrombopenie in der Vorgeschichte kann eine Therapie mit Fondaparinux in Erwägung gezogen werden.

Literatur: bei der Verfasserin

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Viktoria Muster

Klinische Abteilung für Angiologie

Universitätsklinik für Innere Medizin

Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 15

A-8036 Graz

E-Mail: viktoria.muster@medunigraz.at

Periinterventionelles Vorgehen von Antikoagulantien am Beispiel zahnmedizinischer Eingriffe

J. Tomic, S. Acham, N. Jakse, M. Schanbacher, R. B. Raggam, A. Wölfler, T. Gary, W. Zemann

Typische zahnärztliche Eingriffe (Zahnextraktionen, einfache Implantationen und Augmentationen) zählen zu den häufigsten elektiven chirurgischen Eingriffen. Der erste und entscheidende Planungsschritt der zahnärztlichen Chirurgie ist die Überprüfung der Gerinnungskompetenz. Das perioperative Management impliziert fundierte Kenntnisse über Nachblutungsrisiko und patientenindividuelle Faktoren (Allgemeinzustand des Patienten, Laborwerte, Begleitmedikation etc.)

In Folgendem wird ein Überblick über das periinterventionelle Vorgehen anhand der aktuellen Studienlage diskutiert.

Generell ist *a priori* das Gesamtrisiko unter Einschluss der Eingriffsgröße und der individuellen Risikosituation in Betracht zu ziehen.

Die überwiegende Anzahl elektiver zahnärztlicher Eingriffe kann unter fortlaufender antithrombotischer Therapie durchgeführt werden. Dies gilt für Vitamin-K-Antagonisten oder Lebererkrankungen bei einem INR < 3, für Heparintherapie oder direkte orale Antikoagulantien (DOAK) im Talspiegel. Für die Antiplättchentherapie ist eine Unterbrechung bei geringer Eingriffsgröße nicht indiziert. Definitiv stellt eine duale oder Tripletherapie eine Kontraindikation für elektive Eingriffe dar, deshalb sollte die Unterbrechung im Einzelfall nur nach genauer Risikostratifizierung erfolgen. Das Vorgehen bei Thrombozytopenie hängt maßgeblich vom Ausmaß des Thrombozytenmangels und der plasmatischen Gerinnung ab. Diese Angaben sind hingegen nur Richtlinien, die ggf. an die individuelle Situation des Patienten angepasst werden müssen.

Schwieriger wird das periinterventionelle Vorgehen bei der Hochrisikopopulation (kürzlicher rezenter Herzinfarkt, Schlaganfall oder venöse thromboembolische Ereignisse etc.) und Eingriffen mit hoher Invasivität. Besteht demnach zum Beispiel ein hohes Blutungsrisiko (komplizierte Implantationen und Augmentationen, Operationen an der Kieferhöhle), kann die antithrombotische Therapie entsprechend der Halbwertszeit der Gerinnungsmedikation unter Einbeziehung des individuellen Thromboembolierisikos kurzfristig ausgesetzt werden. So wird das Risiko für thromboembolische Ereignisse in der Literatur insgesamt mit einer Inzidenz von 0,33 bis 1,2 % (PAUSE-Trial bzw. RE-LY-Trial) als gering eingestuft, aber gerade für Hochrisikopatienten ist eine höhere Rate zu erwarten. Deshalb sollten gerade elektive Operationen in dieser vulnerablen Gruppe möglichst auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden.

Überdies bedürfen zahnärztlich-chirurgische Eingriffe im gerinnungsmäßigen Grenzbereich aus klinischer Sicht besonderer Observanz sowie der Kenntnis über mögliche Komplikationen

und deren Behandlung. Komplexe sowie ausgeprägte Gerinnungsstörungen und eine ausgeprägte Blutungsanamnese sollten jedoch grundsätzlich zur Erwägung einer stationären Behandlung und Observanz an Fachkliniken Veranlassung geben.

Aufgrund des pharmakologischen Mechanismus ist ein Trend von Vitamin-K-Antagonisten weg zu Thrombin- oder Faktor-Xa-Antagonisten hin nach sukzessiver Erweiterung der Indikationen in den vergangenen Jahren zu beobachten. In Folge der kürzeren Wirkdauer für DOAK verglichen mit Kumin-derivaten ist das Bridging mit oder Switching zu niedermolekularem Heparin für elektive Eingriffe nur in Ausnahmefällen erforderlich.

Für eingriffsbedingte Blutungskomplikationen empfehlen Vergleichsstudien lokal hämostatische Maßnahmen (zum Beispiel Sekundärnaht, Kompression). Die dazu verfügbaren wissenschaftlichen Daten belegen für diese Erstmaßnahmen ein gutes Ansprechen.

Derzeit sind auch Antidote für DOAKs (ausgenommen für Edoxaban) in der EU zugelassen. Neben der medikamentösen Antagonisierung ist auch die Dialyse dialysierbarer Medikamente ausschließlich für Notfallsituationen oder kritische Blutungen indiziert.

Die Entscheidung zur Wiedereinleitung der Antikoagulation sollte vor dem Hintergrund des damit verbundenen Blutungsrisikos bzw. sobald eine therapeutische Antikoagulation wieder möglich ist und eine komplette Hämostase nach suffizienter Versorgung der Operationswunde herrscht, erfolgen.

Mangelhaft ist die Datenlage zu zahnmedizinischen Eingriffen bei Tumorpatienten unter Therapie oder Prophylaxe mit DOAK und tumorspezifischen Maßnahmen (Chemotherapie, Strahlentherapie). Insbesondere Patienten mit blutungskritischer Tumorentität (z. B. fortgeschrittene Kopf-Hals-Karzinome) bzw. hoher Tumordynamik und hohem Blutungsrisiko werden für das periinterventionelle Vorgehen zukünftig von Bedeutung sein.

Literatur: beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Dr. Josip Tomic

Klinische Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Universitätsklinik für Mundgesundheits- und Orale Medizin

Auenbruggerplatz 5

A-8036 Graz

E-Mail: josip.tomic@medunigraz.at

■ Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease

Jones WS, et al. *N Engl J Med* 2021 May 15. doi: 10.1056/NEJMoa2102137. Online ahead of print.

Abstract

Background: The appropriate dose of aspirin to lower the risk of death, myocardial infarction, and stroke and to minimize major bleeding in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease is a subject of controversy.

Methods: Using an open-label, pragmatic design, we randomly assigned patients with established atherosclerotic cardiovascular disease to a strategy of 81 mg or 325 mg of aspirin per day. The primary effectiveness outcome was a composite of death from any cause, hospitalization for myocardial infarction, or hospitalization for stroke, assessed in a time-to-event analysis. The primary safety outcome was hospitalization for major bleeding, also assessed in a time-to-event analysis.

Results: A total of 15,076 patients were followed for a median of 26.2 months (interquartile range [IQR], 19.0 to

34.9). Before randomization, 13,537 (96.0% of those with available information on previous aspirin use) were already taking aspirin, and 85.3% of these patients were previously taking 81 mg of daily aspirin. Death, hospitalization for myocardial infarction, or hospitalization for stroke occurred in 590 patients (estimated percentage, 7.28%) in the 81-mg group and 569 patients (estimated percentage, 7.51%) in the 325-mg group (hazard ratio, 1.02; 95% confidence interval [CI], 0.91 to 1.14). Hospitalization for major bleeding occurred in 53 patients (estimated percentage, 0.63%) in the 81-mg group and 44 patients (estimated percentage, 0.60%) in the 325-mg group (hazard ratio, 1.18; 95% CI, 0.79 to 1.77). Patients assigned to 325 mg had a higher incidence of dose switching than those assigned to 81 mg (41.6% vs. 7.1%) and fewer median days of exposure to

the assigned dose (434 days [IQR, 139 to 737] vs. 650 days [IQR, 415 to 922]).

Conclusions: In this pragmatic trial involving patients with established cardiovascular disease, there was substantial dose switching to 81 mg of daily aspirin and no significant differences in cardiovascular events or major bleeding between patients assigned to 81 mg and those assigned to 325 mg of aspirin daily. (Funded by the Patient-Centered Outcomes Research Institute; ADAPTABLE ClinicalTrials.gov number, NCT02697916.

■ Praxisrelevanz

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie zeigt sich klar, dass Aspirin zur kardiovaskulären Sekundärprävention in niedriger Dosierung gleich effektiv ist wie in höherer Dosierung bei besserer Verträglichkeit.

■ Atherosclerotic carotid plaque composition and incident stroke and coronary events

Bos D et al. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1426–35.

Abstract

Background: Increasing evidence suggests that atherosclerotic plaque composition rather than plaque size is linked to ischemic cardiovascular events, yet largescale population-based data in asymptomatic individuals remain scarce.

Objectives: This study sought to investigate carotid plaque composition in relation to incident stroke and coronary heart disease (CHD) in a population-based setting.

Methods: Between 2007 and 2012, 1,349 persons (mean age 72 years, 49.5% women) from the population-based Rotterdam Study who were free from a history of stroke or CHD, in whom carotid ultrasonography showed subclinical atherosclerosis, and who underwent high-resolution magnetic resonance imaging of the carotid arteries to assess plaque characteristics. These in-

cluded the presence of specific plaque components (intraplaque hemorrhage [IPH], lipid-rich necrotic core, and calcification), and measures of plaque size (maximum plaque thickness and presence of stenosis of more than 30%). Individuals were continuously followed for the occurrence of stroke or CHD until January 1, 2015. The authors used Cox regression models to assess the association of the plaque characteristics with the incidence of stroke and CHD, with adjustments for age, sex, and cardiovascular risk factors.

Results: During a median of 5.1 years' follow-up for stroke and 4.8 years for CHD, 51 individuals had a stroke and 83 developed CHD. Independent of maximum plaque thickness and cardiovascular risk factors, the presence of IPH was associated with incident stroke and CHD (fully adjusted hazard ratio:

2.42 [95% confidence interval: 1.30 to 4.50], and 1.95 [95% confidence interval: 1.20 to 3.14]). Presence of a lipid-rich necrotic core and calcification were not associated with stroke or CHD.

Conclusions: The presence of IPH in the carotid atherosclerotic plaque is an independent risk factor for stroke and CHD. These findings indicate the promise of IPH as a marker of plaque vulnerability in healthy persons with subclinical atherosclerosis.

■ Praxisrelevanz

Bei Patienten mit subklinischer Atherosklerose im Bereich der Karotiden ist insbesondere der Hinweis auf im MR detektierte Plaque-Einblutungen ein relevanter Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und sollte entsprechend als Alarmsignal gewertet werden.

■ Acute kidney injury following in-patient lower extremity vascular intervention: From the National Cardiovascular Data Registry

Safley DM et al. JACC Cardiovasc Interv 2021; 14: 333–41.

Abstract

Objectives: The authors analyzed data from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) PVI Registry and defined acute kidney injury (AKI) as increased creatinine of ≥ 0.3 mg/dl or 50%, or a new requirement for dialysis after PVI.

Background: AKI is an important and potentially modifiable complication of peripheral vascular intervention (PVI). The incidence, predictors, and outcomes of AKI after PVI are incompletely characterized.

Methods: A hierarchical logistic regression risk model using pre-procedural characteristics associated with AKI was developed, followed by bootstrap validation. The model was validated with data submitted after model creation. An integer scoring system was developed to predict AKI after PVI.

Results: Among 10,006 procedures, the average age of patients was 69 years, 58% were male, and 52% had diabetes. AKI occurred in 737 (7.4%) and was associated with increased in-hospital mortality (7.1% vs. 0.7%). Reduced glomerular filtration rate, hypertension, diabetes, prior heart failure, critical or acute limb ischemia, and pre-procedural hemoglobin were independently associated with AKI. The model to predict AKI showed good discrimination (optimism corrected c-statistic = 0.68) and calibration (corrected slope = 0.97, intercept of -0.07). The integer point system could be incorporated into a useful clinical tool because it discriminates risk for AKI with scores ≤ 4 and ≥ 12 corresponding to the lower and upper 20% of risk, respectively.

Conclusions: AKI is not rare after PVI and is associated with in-hospital mortality. The NCDR PVI AKI risk model, including the integer scoring system, may prospectively estimate AKI risk and aid in deployment of strategies designed to reduce risk of AKI after PVI.

■ Praxisrelevanz

Kontrastmittel-assoziiertes akutes Nierenversagen ist eine häufige Komplikation mit hoher prognostischer Relevanz nach endovaskulärer Revaskularisation. Neu ist nun der rezent publizierte Risikoscore, der spezifisch für Patienten mit peripherer Intervention geschaffen wurde. Dies kann in der klinischen Routine eine Hilfe sein, Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sabine Steiner

Klinik und Poliklinik für Angiologie

Universitätsklinikum Leipzig

D-04103 Leipzig, Liebigstraße 20

E-Mail: sabine.steiner@medizin.uni-leipzig.de

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Bezeichnung des Arzneimittels: Colctab 1 mg Tabletten. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält 1 mg Colchicin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 49 mg Laktose, und 20 mg Saccharose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Erwachsene: - Akute Gichtanfälle.- Zur Prophylaxe eines Gichtanfalls zu Beginn einer antihyperurikämischen Therapie. - Als Primärbehandlung einer akuten oder rezidivierenden Pericarditis als Ergänzung zu nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) (z.B. Aspirin). Erwachsene, Kinder und Jugendliche: - Familiäres Mittelmeerfieber (FMF) zur Anfallsprophylaxe und Vorbeugung von Amyloidose. Gegenanzeigen: - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile - Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 10 ml/min) - Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung - Patienten mit Blutdyskrasie - Schwangerschaft und Stillzeit, ausgenommen familiäres Mittelmeerfieber (siehe Abschnitt 4.6) - Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, die gleichzeitig mit einem P-Glycoprotein- oder starkem CYP3A4-Inhibitor behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5) **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, ohne Effekt auf den Harnsäuremetabolismus ATC-Code: M04AC01. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Laktose, Saccharose, Gummi arabicum, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflichtig/ Apothekenpflicht.** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 11/2019. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Referenzen: 1 Referenz „entspricht EULAR-Empfehlungen“: Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016; 0:1–14

Jetstream-Atherektomie-System: Fallberichte und Erfahrungen im Kardinal Schwarzenberg Klinikum

C. Langegger

■ Einleitung

Chronische und akute Verschlussprozesse der femoropoplitealen Achse stellen trotz großer technischer Fortschritte in der interventionellen Therapie immer noch eine Herausforderung dar. Dies betrifft insbesondere Folgeeingriffe wie Instent-Stenosen bzw. Verschlüsse und kniegelenksnahe Läsionen. Seit mittlerweile mehr als einem Jahr wenden wir neben dem Rotarex-System auch das Jetstream-System der Firma Boston Scientific zur perkutanen Atherektomie an und möchten hiermit anhand von Fallberichten unsere Erfahrungen schildern.

■ Fallbericht 1

Patient 82 J.; weiblich; PAVK IIB (nach Fontaine) beidseits (bds.), gegenwärtig Aggravierung rechtes Bein; Zustand nach (Z. n.) Stentimplantation linke Beckenachse; Z. n. perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA)/Drug-eluting Ballon (DEB) femoropopliteal links; Z. n. 3-fach Bypass; arterielle Hypertonie; Hypercholesterinämie.

Methode

Antegrade Punktion rechte Arteria femoralis communis (AFC). Angiographisch bestätigen sich die multiplen, teils subokklusiven, hochgradig verkalkten Stenosen der Arteria femoralis superficialis (AFS) im mittleren/distalen Drittel und der Arteria poplitea (AP) distal im Segment I (POP I). Problemlose Drahtpassage (ASAHI Gladius 0,018). Nach korrekter Lumenkontrolle Drahtwechsel auf THRUWAY Guidewire 0.014. Danach Atherektomie mittels Jetstream 2,4 mm („blades down“), wobei 3 Passagen durchgeführt wurden. In der Folge PTA der AP mittels DEB (LUTONIX 5,0 × 40 mm) sowie DEB/PTA der AFS (RANGER OTW 6,0 × 120 mm). Die Abschlussangiographie zeigt ein gutes Ergebnis. In der klinischen Kontrolle 3 Monate postinterventionell gibt die Patientin weiterhin keine Claudicatio-Symptomatik am rechten Bein an (Abb. 1).

■ Fallbericht 2

Patient 81 J., männlich; primär PAVK IIB links, seit 1 Woche Aggravierung mit Ruheschmerzen im Sinne einer PAVK III; Z. n. Mehrfach-PTA links mit liegenden Stents in der distalen AFS (ASTRON 7 × 30 mm) und in der AP (SUPERA 5 × 100 mm); arterielle Hypertonie; Hypercholesterinämie.

Methode

Retrograde Punktion rechts, Cross-over-Manöver. Angiographisch zeigt sich ein langstreckiger (Instent-) Verschluss der distalen AFS und der AP. Am Unterschenkel sind Verschlüsse des Tractus tibiofibularis (TTF) und der

Arteria tibialis anterior (ATA) auffällig. Drahtpassage mittels ASAHI Gladius 0,018. Lumenkontrolle. Drahtwechsel auf THRUWAY 0.014. Insgesamt viermalige Jetstream-Passage (2,1/3,0 mm), primär „blades down“, innerhalb der Stents zuletzt „blades up“. Nach Prädilata-tion des TTF und der AP jeweils mittels AMPHIRION 2,5 × 120 mm Ballonangioplastie der AP mittels LUTONIX 5,0 × 150 mm (Abb. 2).

■ Fallbericht 3

Patient 82 J., männlich. PAVK IV links; Z.n. Stent Arteria iliaca communis (AIC) links; arterielle Hypertonie; dilatative Kardiomyopathie.



Abbildung 1: (a): Multiple, hochgradig verkalkte, teils subokklusive Stenosen der distalen AFS (Pfeile) und der AP (Pfeilspitze); **(b):** Nach Atherektomie mittels Jetstream (2,4/3,4 mm) und DEB-Angioplastie zufriedenstellendes Ergebnis aller Läsionen. Auf eine Stentimplantation konnte verzichtet werden.



Abbildung 2: (a): Langstreckiger Verschluss der distalen AFS, der AP (Segment I und II) sowie Verschluss des TTF und der ATA im Abgangsbereich; **(b):** Nach viermaliger Jetstream-Passage (2,1/3 mm) und DEB-Angioplastie konnte ein ausreichender Abstrom erzielt werden.

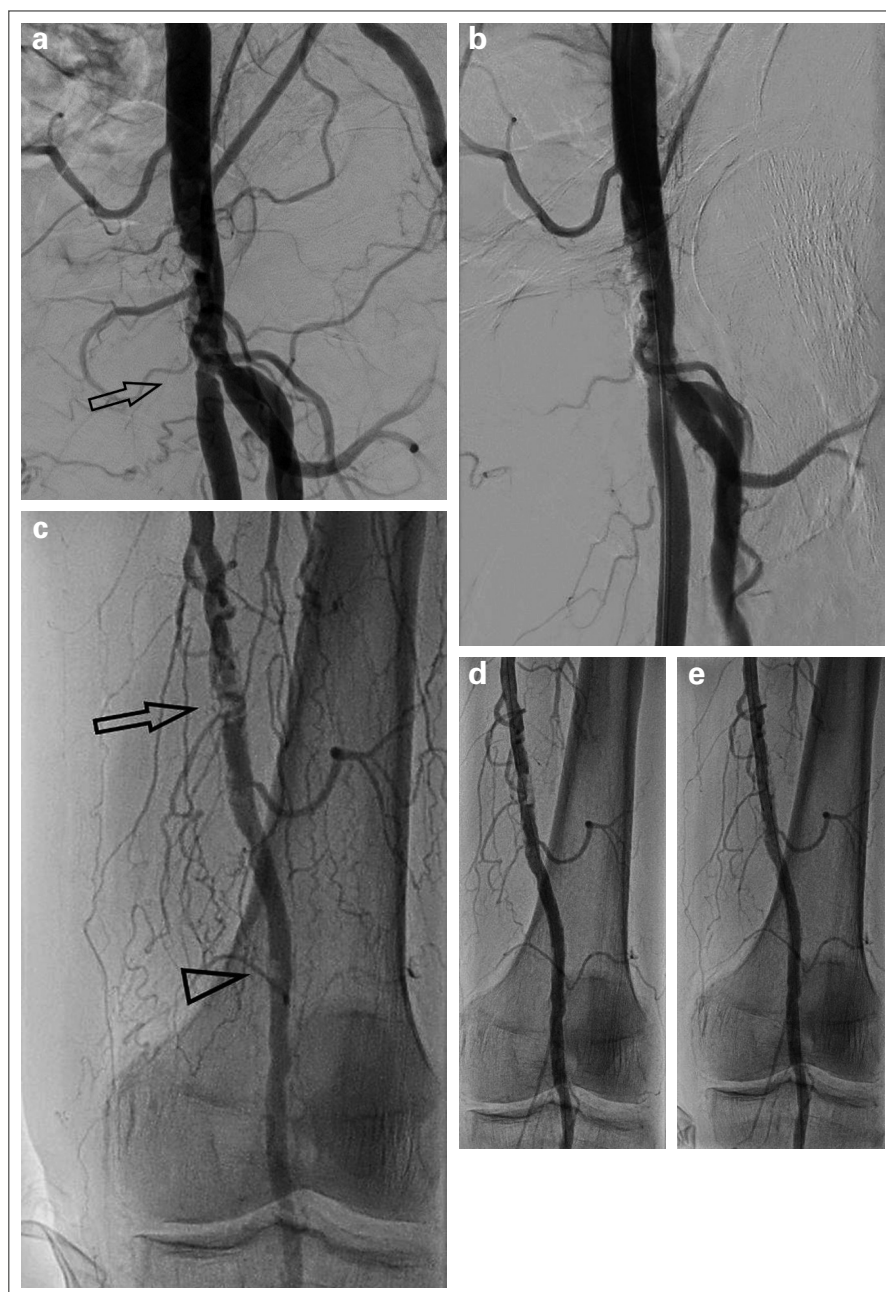


Abbildung 3: (a): Ausgeprägte Kalkplaques der Femoralisbifurkation mit konsekutiver hochgradiger AFS-Abgangsstenose (Pfeil); (b): Gutes Ergebnis nach dreimaliger Jetstream-Passage (2,1/3 mm) und DEB-Angioplastie; (c): Kalkplaques mit konsekutiver hochgradiger Lumenreduktion der distalen AFS (Pfeil) und mittelgradiger Stenose im POP I Segment (Pfeilspitze); (d): Nach Jetstream-Atherekтомie (2,1/3 mm) und DEB-Angioplastie zeigt sich eine mittelgradige Residualstenose der distalen AFS, die AP anähernd regelrecht kontrastiert; (e): Endergebnis nach Stentimplantation und Optimierungsdilatation der distalen AFS.

Methode

Retrograde Punktion rechts, Cross-over-Manöver. Angiographisch zeigen sich massive Kalkplaques in der distalen AFC bifurkationsnahe mit konsekutiver hochgradiger Lumenreduktion. Zudem kurzstreckige hochgradige Stenose der distalen AFS und mittelgradige Stenose im POP-I-Segment. Drahtpassage mittels ASAHI Gladius 0,014. Wechsel auf THRUWAY 0,014. 3-malige Jetstream-Passage der AFC und der AFS (2,1/3 mm „blades down“) im Ab-

gangsbereich, danach 3-malige Passage der distalen AFS und der AP („blades down“). Angioplastie der distalen AFS und POP I mittels RANGER SL OTW 4,0 × 100 mm. Danach Angioplastie der AFC/AFS-Abgang mittels LUTONIX 5,0 × 80 mm. Aufgrund einer kurzstreckigen persistierenden Stenose der distalen AFS-Indikation zur Stentimplantation (Zilver PTX 5,0 × 80 mm). Optimierungsdilatation des Stents mittels ADMIRAL XTREME 5,0 × 80 mm (Abb. 3).

Diskussion

Die perkutane Atherekтомie ermöglicht im Unterschied zur Ballonangioplastie eine Reduktion der Plaquelast, wobei atheromatöses Material (Kalkplaques, Weichteilplaques, Thromben) aus dem Gefäßlumen entfernt werden können. Insbesondere die Kombination mit einer DEB-Angioplastie nach Jetstream-Passage scheint ein gutes alternatives Verfahren in Spezialindikationen zu sein. Unsererseits zählen wir insbesondere kniegelenksnahe, evtl. stark verkalkte Läsionen dazu, da in ca. ⅓ der Fälle auf eine Stentimplantation verzichtet werden kann. Des Weiteren erscheint uns bei langstreckigen Stentverschlüssen der AFS/AP die Jetstream-Atherekтомie als sehr geeignet, um vor der DEB-Angioplastie die atheromatöse Last (Intimahyperplasie, Thromben) zu reduzieren. Meist kann bei dieser Methode von einer (weiteren) proximalen oder distalen „Stentverlängerung“ abgesehen werden. Auf einen Filter verzichten wir in der Regel, da wir in so einem Fall die distale „Kappe“ über eine Strecke von ca. 1 cm erst nach dreimaliger Passage eröffnen und somit relevante Embolisierungen meist verhindert werden können. Eine weitere Indikation sehen wir im AFC/AFS-Abgang bei einem ausgewählten (insbesondere polymorbiden), evtl. inoperablem Patientengut, sofern die Technik „vorsichtig“ angewandt wird und auf eine Stentimplantation verzichtet werden kann.

Zusammenfassung

Die Jetstream-Atherekтомie hat sich mittlerweile in unserem Krankenhaus als Standardverfahren etabliert, wobei wir hierfür 3 Hauptindikationen sehen:

1. Kniegelenksnahe, stark verkalkte Läsionen (distale AFS bis TTF),
2. (Langstreckige) Stentverschlüsse der AFS/AP,
3. AFC/Femoralisbifurkation, sofern eine Operation nicht möglich ist.

Korrespondenzadresse:

Dr. Christian Langedger
Kardinal Schwarzenberg Klinikum GmbH
Interdisziplinäres Gefäßzentrum
(Ärztlicher Leiter Dir. Hubert Wallner)
Kardinal Schwarzenbergplatz 1
A-5620 Schwarzach
E-Mail: christian.langedger@ks-klinikum.at

Sponsored by Boston Scientific

Kommentar von Dr. Hubert Wallner MBA LL. M.

Die periphere Arterienerkrankung (PAVK) ist die dritthäufigste Ursache für atherosklerotische Gefäßerkrankungen nach koronarer Herzkrankheit und Schlaganfall, das Risiko für Todesfälle im Vergleich zu Nicht-PAVK-Patienten ist verdreifacht.

Endovaskuläre Revaskularisationstechniken sind wirksame Instrumente zur Behandlung von Patienten mit symptomatischer PAVK. Die Jetstream-Atherektomie reduziert das Risiko von Dissektionen und Bailout-Stents und verbessert die akuten Ergebnisse.

Studien haben gezeigt, dass auch die Langzeitergebnisse mit Jetstream-Atherektomie in Kombination mit DCB (Drug-coa-

ted Balloon) zu niedrigen TLR- (target lesion revascularisation-) Raten, insbesondere bei komplexen Erkrankungen mit mittelschwerer bis schwerer Verkalkung und langen Läsionen, führt.

Der Autor hat durch die standardmäßige Anwendung dieses Behandlungsverfahrens eine hohe Erfahrung in einem Single Center gesammelt und ist ein ausgewiesener Experte auf diesem Gebiet.

Direktor Dr. Hubert Wallner MBA LL.M.

Schwarzach

E-Mail: hubert.wallner@ks-klinikum.at

Therapie der akuten venösen Thromboembolie

Der Begriff „Venöse Thromboembolie“ (VTE) umfasst sowohl eine tiefe Venenthrombose (TVT) als auch eine Lungenembolie (LE). Sie ist die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach Herzinfarkt und Schlaganfall und hat eine jährliche Inzidenz zwischen 104 und 183/100.000 Personenjahren. Die Häufigkeit nimmt mit steigendem Alter deutlich zu [1, 2]. Lungenembolie ist die häufigste vermeidbare Todesursache in Spitälern und die führende Todesursache bei VTE [2]. 7–11 % der Patienten versterben in der Akutphase der LE [4]. Für die Behandlung des initialen Ereignisses (TVT oder LE) ist laut aktueller Leitlinien eine Therapie mit einem NOAK (Nicht-Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans) mittlerweile einer Therapie mit Heparin/Vitamin-K-Antagonisten vorzuziehen [5].

Risikoreduktion mit Apixaban

In der AMPLIFY-Studie wurde das NOAK Apixaban mit der Standard-

therapie Enoxaparin/Warfarin (Ziel-INR: 2–3) bei Patienten mit akuter VTE verglichen [6].

AMPLIFY war eine randomisierte, doppelblinde Studie mit 5395 Patienten mit bestätigter symptomatischer proximaler tiefer Venenthrombose (65 % der Gesamtpopulation) oder Lungenembolie mit oder ohne gleichzeitiger TVT (35 % der Gesamtpopulation).

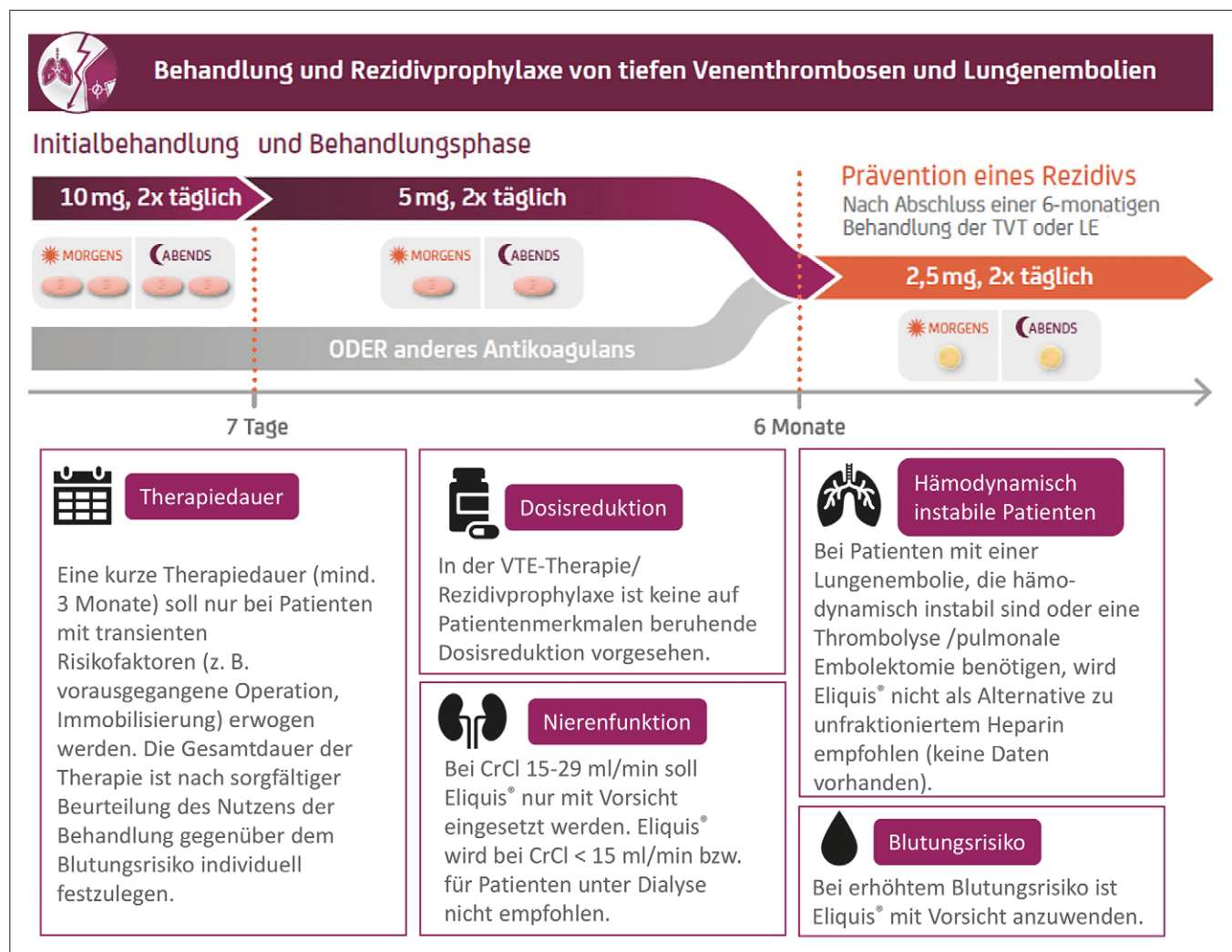
Das Therapieregime mit Apixaban (Abb. 1) war einer Therapie mit Enoxaparin/Warfarin nicht unterlegen – mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,84 (95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,60–1,18), $p < 0,001$). Im Endpunkt „schwere Blutungen“ zeigte sich für Apixaban eine signifikante Risikoreduktion von 69 % im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin mit einer HR von 0,31 (95 %-KI 0,17–0,55), $p < 0,001$) [6].

Rezidivprophylaxe der venösen Thromboembolie

Das höchste Rezidivrisiko einer TVT besteht innerhalb der ersten sechs bis zwölf Monate [3] nach dem Initialereignis. Jedoch auch innerhalb der ersten zehn Jahre nach einer TVT haben 30 % der Patienten ein Rezidiv [2]. Bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko kann Apixaban (nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung des Initialereignisses) in einer Dosierung von zwei Mal täglich 2,5 mg als Rezidivprophylaxe eingesetzt werden [7].

In der AMPLIFY-Extension-Studie wurde Apixaban in der VTE-Rezidivprophylaxe über zwölf Monate mit Placebo verglichen [8]. Insgesamt 2482 VTE-Patienten, die zuvor für sechs bis zwölf Monate eine erste Behandlung mit Standard-Antikoagulantien abgeschlossen hatten, wurden randomisiert einer Behandlung mit Apixaban 2,5 mg zwei Mal täglich, Apixaban 5 mg zwei Mal täglich* oder mit

* Apixaban 5 mg, 2× täglich, ist keine zugelassene Dosierung für die verlängerte VTE-Rezidivprophylaxe.



Placebo zugewiesen. In der AMPLIFY-Extension-Studie zeigte sich eine überlegene Effektivität (VTE-Rezidive oder Tod jeglicher Ursache) von zwei Mal täglich 2,5 mg Apixaban versus Placebo mit 76 % relativer Risikoreduktion (HR 0,24; 95 % KI 0,15–0,40, $p < 0,001$) bei vergleichbarer Sicherheit (zwei versus vier schwere Blutungen nach Kriterien der International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH]) [8].

Apixaban bei Krebs-assoziiertem VTE

In der CARAVAGGIO-Studie wurde Apixaban in der Behandlung von Krebs-assoziierten, venösen Thromboembolien mit der Standardtherapie Dalteparin verglichen [9]. CARAVAGGIO war eine multinationale, randomisierte, prospektive, offene Nichtunterlegenheits-Studie, die über sechs Monate durchgeführt wurde. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apixa-

ban versus Dalteparin bei erwachsenen Patienten mit akuter VTE und aktiver Krebserkrankung [9].

Assoc. Prof. **PD Dr. Cihan Ay** von der Medizinischen Universität Wien beleuchtete am 23. April 2020 im Rahmen eines Live-Webinars die Ergebnisse der CARAVAGGIO-Studie im österreichischen Kontext. Sehen Sie sich nach Scannen des QR-Codes die Videos zum Webinar an. *Die CARAVAGGIO-Daten sind derzeit nicht Teil der Fachinformation von Eliquis®. Apixaban ist bei malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko kontraindiziert* [7].



Literatur:

1. Martinez C, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost* 2014; 112: 255–63.
2. Heit J, et al. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 3–14.
3. Geerts WH, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 381S–453S.
4. Schellhaass A, et al. The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 589–95.
5. Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 315–52.
6. Agnelli G, et al. Oral Apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
7. Eliquis® Fachinformation, aktuelle Fassung.
8. Agnelli G, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699–708.
9. Agnelli G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 1599–607.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH Wien
Bristol Myers Squibb GesmbH
www.eliquis.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten; Eliquis 5 mg Filmtabletten: Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**: Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern**: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), **Filmüberzug**: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin; *Eliquis 2,5 mg Filmtabletten*: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); *Eliquis 5 mg Filmtabletten*: Eisen(III)-oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIET**: *Eliquis 2,5 mg Filmtabletten*: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. *Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten*: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN**: – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15T867, Irland, Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**: NR, apothekenpflichtig. **Stand**: 01/2021 **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Kompodium „Antihypertensiva und Antidiabetika“ – jetzt kostenlos erhältlich



Jeder 10. Mensch erkrankt lt. WHO an Diabetes, jeder 3. an Hypertonie. Die Vielzahl der zur Behandlung indizierten Antihypertonika und Antidiabetika hat die Grenze der Überschaubarkeit mittlerweile weit überschritten. Markennamen, die auch mit viel Fantasie keine Verbindung zu den enthaltenen Substanzen aufweisen, können die optimale medikamentöse Therapie noch zusätzlich erschweren. Diese praktische Herausforderung war für den Autor des Werks, Herrn Univ. Prof. Dr. Bruno Watschinger, die Grundidee für das Kompodium „Antihypertensiva und Antidiabetika“.

Es handelt sich dabei um ein praktisches und umfangreiches Nachschlagewerk, das an unterschiedlichsten Stellen publizierte Hinweise zur

- **Abklärung**
(Basisuntersuchungen, Sekundäre Hypertonieformen, Screening-Tests, Cushing, Primärer Hyperaldosteronismus, Aldosteron-Renin-Ratio, Phäochromozytom, Katecholaminproduzierende Tumore, Schlafapnoe)
 - **Diagnostik**
(Definition Hypertonie u. Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Risikoprädiktoren, Metabolisches Syndrom, Chronische Niereninsuffizienz, GFR-Bestimmung, Albuminurie, Hyperlipidämie, HbA_{1c}-Konversionstabelle)
 - **zielwertgerechten Behandlung**
(Einflussfaktoren und Zielwerte, nicht medikamentöse Maßnahmen, Therapiestart und -intensivierung, Kombinationstherapie, Indikationen und Kontraindikationen, Pharmakologie, Dosierungen)
- von Hypertonie und Diabetes mellitus.

Die schnellere Orientierung im medizinischen Alltag wird auf insgesamt 140 Seiten erleichtert durch:

- Inhaltsverzeichnis mit nummeriertem Griffregister
- strukturierte Darstellung der Inhalte in übersichtlichen Tabellen
- Literaturzitate und Internetadressen für weiterführende Informationen
- 3 Alphabete für die Arzneimittelsuche und -auswahl nach getroffener Therapiewahl (jeweils nach Handelsname, Wirkstoff u. Substanzklasse)
- handliches Format für die „Kitteltasche“

Kwizda Pharma fühlt sich als österreichischer Partner in der Gesundheit den Medizinerinnen besonders verpflichtet und ist aus diesem Grund stets bestrebt, die tägliche Arbeit und damit verbundene Therapieentscheidungen optimal und praxisnah zu unterstützen. Daher ist es eine Freude, dieses kompakte und hochwertige Nachschlagewerk bis auf Widerruf kostenlos zur Verfügung zu stellen, für dessen Realisierung Herr Professor Watschinger dankenswerter Weise Kwizda Pharma als Partner gewählt hat.

Kostenfreie Bestellung und weitere Informationen:

Kwizda Pharma GmbH
A-1160 Wien, Effingergasse 21
E-Mail: pharma@kwizda.at

Alle Rechte vorbehalten. Das Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt.

Haftungsausschluss

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem laufenden Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Dieses Kompodium soll zu einer Erleichterung der Arbeit im klinischen Alltag beitragen. Alle in diesem Werk enthaltenen Informationen wurden mit größter Sorgfalt auf Basis der aktuellen Fachliteratur und den Erfahrungen des Autors zusammengestellt. Alle Angaben darin erfolgen ohne Gewähr und Anspruch auf Vollständigkeit. Haftungen

des Autors und/oder des Herausgebers sind daher ausgeschlossen. Die Informationen in diesem Kompodium entheben den Anwender nicht von der Pflicht, die Angaben mit jenen der aktuellen Fachinformation bzw. des Herstellers zu überprüfen und Therapieentscheidungen auf Basis seiner Einschätzung des aktuellen klinischen Zustandes des entsprechenden Patienten und seines eigenen Fachwissens in eigener Verantwortung zu treffen.

Sämtliche personenbezogenen Bezeichnungen beziehen sich gleichermaßen auf Frauen und Männer. Ohne ausdrückliche schriftliche Genehmigung ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile dieses Buches in irgendeiner Form durch Fotokopie, Mikroverfilmung, Übertragung auf elektronische Datenträger, Übersetzung oder sonstige Weise zu vervielfältigen, zu verbreiten oder anderwärtig zu verwerten.

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Die ZEITSCHRIFT FÜR GEFÄSSMEDIZIN veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die Erkrankungen der Gefäße betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen

oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Knur R. Karotisstentangioplastie mit Filterprotektion bei Patienten mit hohem Operationsrisiko: ein Erfahrungsbericht. Z Gefäßmed 2009; 6: 6–12.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

In allen anderen Fällen bestätigen die Autoren, dass die Rechteinhaber von der Nutzung Kenntnis genommen haben und die Abbildungen bzw. Tabellen oder Filmsequenzen zur Publikation in den Formaten „Print“ und „online“ freigegeben sind.

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweis Pfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/1
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

www.kup.at/gefaessmedizin

Gichttherapie



Colctab

1 mg Colchicin

auf den Punkt genau

- für akute Gichtanfälle & zur Prophylaxe eines Gichtanfalls zu Beginn der Therapie mit HS-Senkern
- lindert anfallsbedingte Schmerzen
- verringert die Anfallshäufigkeit
- hemmt die Urat-Ablagerung
- wirkt antiinflammatorisch
- entspricht EULAR-Empfehlungen¹: 1st line Therapie & punktgenaue Dosis



Weitere Indikationen:

- Pericarditis-Ergänzungstherapie (akut und rezidivierend) als Ergänzung zu nicht-steroidalen Antirheumatika (z.B. Aspirin)
- Familiäres Mittelmeerfieber (Anfallsprophylaxe und Amyloidose-Prävention)